

XXXV
Jornada
Científica do
Internato
Médico

Anais

ANAIS DA XXXV JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO

ORGANIZADORES

Carlos Pereira Nunes
Mariana Beatriz Arcuri
Simone Rodrigues

**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)
Alba Barros Souza Fernandes

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

Jessica Motta da Graça

Revisor

Anderson Marques Duarte

Capa

Thierry (Thiago Dantas)

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

XXXV Jornada Científica do Internato Médico. Anais./ Fundação
Educacional Serra dos Órgãos. --- Teresópolis: UNIFESO, 2020.
1074f.

ISBN: 978-65-87357-00-3

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

CDD 378.8153

EDITORA UNIFESO

Avenida Alberto Torres, nº 111
Alto- Teresópolis -RJ-CEP:25.964-004
Telefone: (21) 2641-7184

E-mail: editora@unifeso.edu.br

Endereço Eletrônico: <http://www.unifeso.edu.br/editora/index.php>

Copyright© 2020

Direitos adquiridos para esta edição pela Editora UNIFESO

XXXV JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO

COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA

Simone Rodrigues

COORDENAÇÃO DO INTERNATO

Patrícia Araujo 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, Luis Antonio Pereira, Luis Claudio de Souza Motta, Luis Gustavo Azevedo, Manoel Antonio 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

PERSISTÊNCIA DO CONDUTO ONFALOMESENTÉRICO	12
Victoria G. C. Branco; Carla E. C. de Sousa; Flávio E. F. Morgado	12
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	12
LASER EM OBSTETRÍCIA.....	21
Luiz Filipe de A. Flavio; Marcus Jose do A. Vasconcellos	21
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	21
COLONIZAÇÃO POR ACINETOBACTER BAUMANNII NA TERAPIA INTENSIVA	38
Raquel M. Borges; Carlos P. Nunes	38
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	38
CONTUSÃO PULMONAR NO TRAUMA TORÁCICO COM TÓRAX INSTÁVEL.....	47
Nathalia C. C. Oliveira; Luís Cláudio S. Motta	47
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	47
O DIFÍCIL DIAGNÓSTICO DE UM CASO DE PSITACOSE	57
Lorena R. Pontes, Carlos P. Nunes	57
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	57
USO E DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: DA PREVENÇÃO AO TRATAMENTO	66
Rafhael S. Leal; Guilherme A. de B. C. de Alencar	66
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	66
USO DA VARFARINA NA FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR.....	90
Vinicius J Stutz; Mario C A Perez.....	90
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	90
MARCHA EQUINA EM CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL ESPÁTICA.....	105
Rafael S. C. Vêras; Gisela Cristina S. Ferreira	105
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	105
SÍFILIS EM TERESÓPOLIS E O TRATAMENTO DOS PARCEIROS	119
Vanessa T. da Silva; Ana Paula V. S. Esteves;.....	119
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	119
PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA - FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO	130
Rômulo C. A. Leporaes; Patricia S. Barbosa	130
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	130
RELATO DE CASO: SARCOMA SINOVIAL	141
Gabriela S. Magalhães; Marco A. N. Mibielli	141
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	141
RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA EM OBSTETRÍCIA	157
Bianca B. Meneguetti; Marcus Jose do A. Vasconcellos	157
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	157
OS BENEFÍCIOS DA METFORMINA PARA NÃO DIABÉTICOS.....	173
Caio Cazuza D. Tanajura; Flavio Morgado	173
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	173
DIFICULDADE DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH.....	184
Thayane S. Brito; Carlos P. Nunes	184
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	184

INQUÉRITO COM PACIENTES: EPISIOTOMIA OU LACERAÇÕES PERINEAIS	196
Giulia A. Dessanti; Carlos P. Nunes; Marcus J. A. Vasconcellos	196
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	196
ESCORE MELD E O ÍNDICE DE RISCO DO DOADOR NO TRANSPLANTE HEPÁTICO	211
Luiza M. Zamith; Marcel Vasconcellos	211
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	211
A IMPORTÂNCIA DO ULTRASSOM NA EMERGÊNCIA	222
Renan V. Murad; Carlos P. Nunes	222
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	222
LESÃO PULMONAR POR SEQUELAS DE TUBERCULOSE PULMONAR	234
Fabício B. S. Moreira; Nicolau P. Monteiro	234
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	234
ÓXIDO NÍTRICO NA HIPERTENSÃO PULMONAR DO RECÉM-NASCIDO	253
Diego V. Barreto; Simone Rodrigues	253
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	253
DIETA COMO TRATAMENTO PRIMÁRIO DA DIABETES MELLITUS.....	266
André de O. Andrade; Agnes B. dos Santos	266
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	266
MELATONINA: COMPARAÇÃO COM FÁRMACOS SEDATIVOS-HIPNÓTICOS	280
Laura A. Rezende; Marcos José R. Argôlo	280
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	280
MANEJO TERAPÊUTICO NO ABORTAMENTO RETIDO	293
Vitória Pinheiro; Marcus José do A. Vasconcellos	293
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	293
ANESTESIA EM PACIENTE COM ECLÂMPSIA E EDEMA AGUDO DE PULMÃO	309
Sara K. G. Perusso; Guilherme A. B. C. de Alencar	309
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	309
A RELAÇÃO ENTRE A ARTRITE PÓS-CHIKUNGUNYA E A ARTRITE REUMATOIDE	323
Lucas C. A. Coelho; Pedro H. N. Cezar	323
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	323
MUCOPOLISSACARIDOSE IIIB – INCIDÊNCIA EM TERESÓPOLIS/RJ.....	335
Fellipe C C Batista; Isaías S Paiva	335
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	335
PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS.	353
Larissa R. Ramos, Margarete D. Ribeiro	353
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	353
DOENÇA CELÍACA E HEPATOPATIA DE CAUSA INDETERMINADA.....	364
Laís F. Bandoli; André Luiz M. Torres	364
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	364
SIBILÂNCIA RECORRENTE E ASMA EM LACTENTES E PRÉ-ESCOLARES.....	375
Paulo Vinícius P. da Hora; Paulo Cesar de Oliveira	375
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	375
TUBERCULOSE PULMONAR NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	388
Raffael J. Moreira; Paulo Cesar de Oliveira	388

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	388
ANTICOAGULANTES ORAIS NA FIBRILAÇÃO ATRIAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	402
Ítalo F. B. Barreto; Margarete D. Ribeiro.....	402
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	402
EFICÁCIA E EVENTOS ADVERSOS DOS INIBIDORES DE SGLT2	416
Conrado T. Giusti; Carlos P. Nunes	416
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	416
HIPOTIREOIDISMO NA GESTAÇÃO	428
Guilherme C. Neves; Margarete D. Ribeiro	428
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	428
PRINCIPAIS TIPOS DE COLA CIRÚRGICA UTILIZADAS NAS ÁREAS MÉDICAS	442
Fernanda Scelza Gianotti, Flavio Morgado	442
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	442
MEDITAÇÃO E SEUS BENEFÍCIOS NA PROMOÇÃO DA SAÚDE.....	453
Eduardo S. Varginha; Andreia S. S. Moreira	453
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	453
PROTOCOLOS DE OBSTETRÍCIA: COMPARAÇÃO NACIONAL	465
Natalia M. Ferreira; Marcus Jose do A. Vasconcellos	465
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	465
DENGUE: UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA.	479
Hélio L. S. Júnior; Margarete D. Ribeiro	479
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	479
LESÕES ASSOCIADAS A PRÁTICA DO CROSSFIT®	491
Spencer A. Oliveira; Flávio Morgado.....	491
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	491
A PRESCRIÇÃO DE OPIÓIDES E SUAS CONSEQUÊNCIAS	500
Tadeu L. Eira; Guilherme A. B. C. Alencar	500
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	500
ACOMPANHAMENTO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DA CIRURGIA BARIÁTRICA	513
Luiza M. da Cruz; Carlos P. Nunes	513
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	513
COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS DA APENDICECTOMIA LAPAROSCÓPICA	528
Luiza T. Troncoso; Luis Gustavo Azevedo	528
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	528
A ULTRASSONAGRAFIA PARA O DIAGNÓSTICO DE PNEUMOTÓRAX	542
Clara de L. B. de Mello, Carlos P. Nunes, Ana Raquel T. Moraes	542
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	542
ASSISTÊNCIA AMBULATORIAL NO SUS À MULHERES PORTADORES DE CA DE MAMA	555
Lucas R. Schiavo; Valter L. C. Gonçalves; Rômulo C. Souza	555
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	555
LINFOMA ANAPLÁSICO ASSOCIADO AO IMPLANTE MAMÁRIO.....	566
Mariana R. Marinho; Simone Rodrigues; Luiza Coutinho; Lívia Velasco.....	566
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	566
PERFIL CLÍNICO E SOBREVIVÊNCIA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA LIMÍTROFE.....	577

Manuela M. de Lima; Lucia B. de Oliveir; Mário C. Alvarez Perez	577
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	577
A IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO E GRADUAÇÃO DA DOR	598
Hanna Y. Benevides, Guilherme A. B. C. Alencar	598
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	598
USO PATOLÓGICO DOS DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS	611
Arthur de S Rocha; Marcos José R Argôlo	611
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	611
PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA	624
Victor Q. A. Moraes; Claudia Cristina D. G. Marques	624
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	624
MANEJO ANESTÉSICO EM CIRURGIA BARIÁTRICA	635
José Eduardo P. dos Santos, Guilherme A.B.C. de Alencar	635
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	635
REMODELAMENTO CARDÍACO REVERSO NA ICFR	649
Gabriela S. Prudente; Luciana da S. N. de Barros; Lúcia B. de Oliveira; Marilza C. E. Aragão.....	649
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	649
COMPLICAÇÕES DAS COLECISTECTOMIAS VIDEOLAPAROSCÓPICAS NO HCTCO.....	662
Natália T. Troncoso; Luís Gustavo de Azevedo	662
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	662
COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS DA ENDOMETRIOSE.....	679
Lissa A. B. Carnaúba; Carlos P. Nunes.	679
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	679
ENFISEMA PULMONAR: ENSAIO ICONOGRÁFICO	697
Hugo A. Oliveira; Léo de O. Freitas	697
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	697
MEDICINA DE EMERGÊNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NA FORMAÇÃO MÉDICA	708
Emanuela B. C. Carneiro; Luis Filipe Figueiredo	708
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	708
RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL EM TERESÓPOLIS.....	720
Mariana Aragão P. Cravo; André Luiz M. Torres	720
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	720
CURATIVO A VÁCUO EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA ABDOMINAL	733
Frederico B. Bicudo; Luiz Gustavo de Azevedo	733
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	733
ÓXIDO NITROSO NA ANALGESIA DO TRABALHO DE PARTO.....	745
Paula D. Goncalves ; Carlos P. Nunes	745
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	745
CIRURGIA METABÓLICA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	757
Raíssa de O. Amorim; Guilherme A. Alencar	757
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	757
ATRESIA DE VIAS BILIARES EM NEONATOS	770
Carolina B. Dahia; Guilherme A. de B. C. de Alencar	770
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	770

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO	782
Gabriel R. da Costa, Marcos J. R. Argolo	782
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	782
TROMBÓLISE INTRA-ARTERIAL NO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO	793
Jaqueline L. Jacomini; Andreia S. S. Moreira	793
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	793
APENDICITE: UMA NOVA IMAGEM DE UM DIAGNÓSTICO ANTIGO	808
Eduardo T. Alvarez; Leo Freitas	808
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	808
GRAVIDEZ COMO CONSEQUÊNCIA DE ABUSO SEXUAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES	820
Júlia M. Neves; Denise L.M. Monteiro	820
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	820
OS PRINCÍPIOS DA PSIQUIATRIA PROPOSTO PELO RESEARCH DOMAIN CRITERIA	834
Jairo Tomás de Freitas Filho; Dartagnan R. Rodrigues	834
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	834
ATUALIDADES EM RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	848
Augusto T. Troncoso; Guilherme A. de B. C. de Alencar	848
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	848
USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DE UVEITE NÃO INFECIOSAS	864
Pedro Salgado; Luis Roberto B. de Melo	864
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	864
O MÉDICO E A HUMANIZAÇÃO À LUZ DA PSICONEUROIMUNOLOGIA	875
Mariangela R. Nunes; Luís Cláudio S. Motta; Selma Va Vidal	875
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	875
A INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA E AS NOVAS POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS	891
Heitor A. C. Lourenço; Dartagnan Rache	891
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	891
REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA NO PACIENTE HIPOGONÁDICO	904
Nelson R. F. Laranjeira; Mario C. A. Perez; Erika Naliato	904
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	904
DABIGATRANA NA FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR	918
Leonardo M. Ramosa; Mario C. A. Perez	918
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	918
O USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM PACIENTES VÍTIMAS DE TRAUMA	937
Suzana de S. Demarque; Claudio Luiz B. Bragança	937
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	937
ANTICOAGULANTES ORAIS NO MANEJO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO	949
Anna Paula P. Coelho; Patrícia Barbosa	949
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	949
PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE NO RIO DE JANEIRO/RJ	962
Fábio N. Sá; Margarete D. Ribeiro	962
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	962
CIRURGIA BARIÁTRICA: A IMPORTÂNCIA DA ABORDAGEM MULTIPROFISSIONAL	975
José Roberto C. Nogueira; Claudia Cristina D. G. Marques	975

<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	975
EPIDEMIOLOGIA E CONDUTAS NA PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA EM TERESÓPOLIS	985
Alexandro C. Macedo, Selma V. Vidal	985
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	985
GASTROPLASTIA ENDOSCÓPICA VERTICAL NO TRATAMENTO DA OBESIDADE	1001
Vitor de Ávila Haddad; Flavio Eduardo F. Morgado	1001
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	1001
COMPLICAÇÕES DAS CIRURGIAS DE CATARATA POR FACOEMULSIFICAÇÃO	1009
Fabio G Albuquerque; João M Ferreira; Felipe M Garcia.....	1009
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	1009
POSTECTOMIA – CONVENCIONAL E PLASTIBELL®: ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES.....	1021
Otávio S. do Canto; Carla Eliane C. de Sousa	1021
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	1021
O MOVIMENTO CONTRA VACINAÇÃO E O AUMENTO DAS EPIDEMIAS NO BRASIL.....	1038
Sérgio M. Miranda; Benisia M. B. C. Adell.....	1038
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	1038
DEFINIÇÃO DE SEPSE E POSSÍVEIS IMPACTOS NA MORTALIDADE	1048
Christyan S. O. Santos; Mario C. A. Perez	1048
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	1048
CLAMPEAMENTO TARDIO COMO INTERVENÇÃO MÉDICA NA NEONATOLOGIA	1065
Thaiman D. Oliveira; Carlos P. Nunes.....	1065
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	1065

PERSISTÊNCIA DO CONDUTO ONFALOMESENTÉRICO

PATENT OMPHALOMESENTERIC DUCT

Victoria G. C. Branco¹; Carla E. C. de Sousa²; Flávio E. F. Morgado³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: conduto onfalomesentérico; descarga umbilical; ducto vitelino

Keywords: Omphalomesenteric duct; Umbilical discharge; Vitelline duct

RESUMO

Introdução: A persistência do conduto onfalomesentérico (COM) decorre da não involução do ducto onfalomesentérico e resulta na fixação tubular persistente entre o íleo e a parede abdominal. A absorção incompleta do ducto onfalomesentérico resulta em anomalias comuns do trato gastrointestinal. O diagnóstico é feito através da canulação do orifício de drenagem com ou sem contraste. O tratamento é cirúrgico através da excisão do COM. **Objetivo:** Relatar um caso de persistência do conduto onfalomesentérico e diagnóstico diferencial com outras enfermidades mais prevalentes. **Métodos:** As informações contidas neste relato foram obtidas por meio de revisão do prontuário e registro fotográfico do paciente durante sua internação no Hospital Federal da Lagoa (HFL) e submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Unifeso. A revisão de literatura utilizou palavras chaves, como “omphalomesenteric duct”, as bases de dados PubMed e EBSCOhost, e livros. **Relato de caso:** Lactente com alteração da coloração e do aspecto do coto umbilical diagnosticado com onfalite na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) e, posteriormente, encaminhado ao HFL onde foi feito o diagnóstico e tratamento de persistência do conduto onfalomesentérico (COM). **Conclusões:** Conclui-se que a persistência do COM é uma patologia rara e pouco conhecida. Deve ser considerada sempre que houver descarga umbilical persistente. O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para evitar complicações como a sepse.

ABSTRACT

Background: The persistent omphalomesenteric duct (OMD) results from incomplete regression of the omphalomesenteric duct leading to a persistent fixation between the

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

² Orientadora, Médica do Hospital Federal da Lagoa e Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

³ Co-orientador e Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

ileum and the abdominal wall. The incomplete absorption of the OMD results in common abnormalities of the gastrointestinal tract. The diagnosis can be made by cannulating the straining lumen with or without injecting contrast. Persistent OMD requires surgical removal. **Objectives:** To report a case of persistent OMD and differential diagnosis with more prevalent diseases. **Methods:** The reported case was written based on the infant's medical records and photographs during his stay at the Hospital Federal da Lagoa (HFL) and submitted to the Research and Ethics Committee at UNIFESO. The review used keywords such as, "omphalomesenteric duct", the databases used were PubMed and EBSCOhost and medical books. **Case report:** Infant with color alteration on the umbilical stump, diagnosed with omphalitis in the Unidade de Pronto Atendimento (UPA) and, later, directed to HFL, where he was diagnosed and treated for persistent OMD. **Conclusion:** The persistent OMD is a rare and little-known condition. It should always be considered when a persistent umbilical discharge is present. An early diagnosis and treatment are essential to avoid complications, such as sepsis.

INTRODUÇÃO

A persistência do conduto onfalomesentérico (COM) decorre da não involução do ducto onfalomesentérico e resulta na fixação tubular persistente entre o íleo e a parede abdominal¹. Sua incidência varia de 1 em 5000-8000², cerca de 2% da população apresenta o ducto onfalomesentérico patente, com relação entre homem e mulher de 5-6:1³ e representa 6% das malformações umbilicais⁴. Portanto, este relato é importante para que a classe médica tome conhecimento dessa rara patologia, mas que faz diagnóstico diferencial com importantes doenças do período neonatal, diminuindo, assim, os atrasos e/ou erros no diagnóstico, evitando a demora do tratamento que favorecem o aparecimento de complicações.

OBJETIVO

Relatar um caso de persistência do conduto onfalomesentérico, patologia rara e de diagnóstico diferencial com outras enfermidades mais prevalentes.

MÉTODOS

As informações contidas neste relato foram obtidas por meio de revisão do prontuário e registro fotográfico do método diagnóstico e de tratamento, aos quais o paciente foi submetido durante a internação e a revisão de literatura.

O presente relato utilizou como método a seleção de um caso de persistência COM que ocorreu no Hospital Federal da Lagoa (HFL), na cidade do Rio de Janeiro.

Assim, trata-se de um estudo observacional, narrativo e de braço único. Para a realização do estudo, obteve-se previamente à publicação a autorização do relato de caso por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), ambos submetidos ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Serra dos Órgãos, e do Termo de Anuência firmado pelo HFL. O projeto de pesquisa foi inserido na Plataforma Brasil, CAAE: 21672619.4.0000.5247.

Para a revisão de literatura, utilizaram-se as bases de dados PubMed e EBSCOhost, utilizando as palavras chaves "omphalomesenteric duct", "omphalitis", "vitelline duct", "umbilical granuloma" e "umbilical discharge", e livros de pediatria e cirurgia pediátrica.

RELATO DE CASO

Lactente jovem, de 1 mês e 19 dias, apresentava alteração da coloração e aspecto do coto umbilical desde o 5º dia de vida, tendo sido internado em Unidade de Pronto Atendimento (UPA) para tratamento de onfalite do 5º ao 10º dia de vida, recebendo alta com orientações, porém, segundo a mãe, o coto umbilical manteve o mesmo aspecto da admissão. Apresentou saída de secreção entérica pelo coto umbilical sendo levado novamente à UPA e internado, com diagnóstico de onfalite e iniciado o tratamento com ampicilina e gentamicina. Durante a internação, o paciente apresentou apnéia e cianose, tendo sido reanimado com retorno da frequência respiratória espontânea. Solicitada internação em centro de terapia intensiva pediátrica (CTIP).

À admissão no CTIP do Hospital Federal da Lagoa (HFL), foi identificado não se tratar de onfalite e sim de onfalocele. Ao exame de admissão, o lactente encontrava-se em regular estado geral, choroso, ativo e reativo, hipohidratado (+/4+), hipocorado (++/4+), anictérico, acianótico, afebril, boa perfusão capilar periférica, pulsos periféricos palpáveis com boa amplitude, estável hemodinamicamente, sem amins e confortável em ar ambiente. Abdome globoso, depressível, indolor, com peristalse presente, sem massas palpáveis ou visceromegalias, onfalocele, sem sinais flogísticos e com saída de secreção entérica. Foram colhidos gasometria arterial e bioquímica, solicitada avaliação pela cirurgia pediátrica (CIPE), feita expansão volêmica e dieta zero.

À avaliação pela CIPE, observou-se a mucosa do coto umbilical protusa e um pequeno orifício com saída de secreção enteral e gás quando feita pressão manual no abdome e sem sinais flogísticos. A hipótese diagnóstica é de persistência do conduto onfalomesentérico (COM), sendo realizado um raio-x de abdome contrastado que

corroborou com a hipótese diagnóstica. A CIPE solicitou ecocardiograma devido ao relato de apnéia, liberou dieta oral própria para a idade, orientou manter o curativo umbilical com gaze umidecida e programou o procedimento cirúrgico para a correção do defeito umbilical.

Figura 1 - Ectoscopia



Seta: Persistência do COM

Figura 2 - Fistulograma



Figura 2 – Raio X de abdome contrastado, (seta) cateter.

Assim, enquanto aguardava a cirurgia, foi feito 4 dias de oxacilina intravenosa, o paciente foi mantido em vigilância clínica rigorosa e em aleitamento materno complementado, até a noite anterior à cirurgia, quando ficou em dieta zero. O ecocardiograma revelou forame oval patente sem repercussão hemodinâmica e recomendou-se, apenas, reavaliação aos 3 meses de idade. Para a indução anestésica, foram prescritos gentamicina e metronidazol e solicitada a realização de punção venosa profunda à CIPE. O paciente foi submetido à laparotomia para ressecção de persistência do COM, através da incisão semilunar supra umbilical, seguida pela ligadura dos vasos do coto umbilical, liberação do COM da parede abdominal e tração da alça onde conduto estava localizado, seguida por ressecção do conduto na base da alça intestinal e rafia longitudinal em plano único da alça intestinal. Ainda no intraoperatório, foi feita revisão da hemostasia e manobra do borracheiro, sem extravasamento de secreção, com posterior fechamento da aponeurose e pele e curativo da ferida operatória. Não houve intercorrências durante o procedimento. A peça cirúrgica foi encaminhada para estudo anatomopatológico com resultado mostrando fragmento de tecido apresentando transição cutâneo-mucosa compatível com remanescente do COM.

Paciente apresentou boa evolução pós-operatória com abdome flácido, boa peristalse, melhora da dor à palpação profunda, não apresentou sinais de irritação peritoneal, ferida operatória de bom aspecto, sem saída de secreção e sem sinais

flogísticos. No terceiro dia de pós operatório, necessitou de transfusão de uma bolsa de hemácias devido à hemoglobina de 6,7mg/dL. Por fim, após quatro dias de dieta zero, voltou ao aleitamento materno exclusivo de três em três horas por um dia evoluindo para dieta adequada para a idade. Fez 10 dias de oxacilina e recebeu alta para a enfermaria após 12 dias de internação no CTIP.

Figura 3 - Intraoperatório e Pós Operatório imediato



(A) seta – COM persistente (B); Após a ressecção do COM e refia do íleo; e (C) Ferida operatória.

DISCUSSÃO

Durante a 5-6ª semanas de gestação ocorre uma herniação fisiológica do intestino médio para o espaço peritoneal, no sentido anti-horário. Durante o retorno do intestino médio, o cordão umbilical se torna visível e é reorganizado. O ducto vitelino e os vasos⁵ tornam-se um fino cordão fibroso^{6,7}, que sofre involução^{5,7} e, posteriormente é absorvido^{6,7}, e ocorre a fusão de diversas camadas de mesenquima, que se transformam na geleia de Wharton, que posteriormente vira o cordão umbilical maduro⁵. Qualquer falha na rotação intestinal ou na obliteração do ducto intestinal resulta nas diversas anomalias congênitas do intestino médio, como a persistência do COM⁵. A irrigação arterial do COM se dá através da artéria vitelina remanescente, que é um ramo distal da artéria mesentérica superior⁸.

O caso relatado aborda a persistência completa do COM, cujo revestimento interno é de mucosa intestinal, que liga o íleo à cicatriz umbilical e corresponde à fístula onfalomesentérica⁹. A absorção incompleta do ducto onfalomesentérico resulta nas anomalias mais comuns do trato gastrointestinal¹⁰, como o divertículo de Meckel^{1,7}, resultante da persistência da porção proximal do COM junto à alça intestinal, na borda antimesentérica⁹; a fístula onfalomesentérica¹; o cisto onfalomesentérico^{1,7} que resulta da obliteração distal e proximal do COM, com persistência apenas da sua porção medial⁹; entre outras.

Geralmente os remanescentes do COM são assintomáticos, mas podem tornar-

se sintomáticos em qualquer idade¹⁰ e seus principais sintomas são dor abdominal^{10,11}, hemorragia intestinal, obstrução intestinal, descarga umbilical e hérnia umbilical¹⁰.

O caso em questão sugere a presença de persistência do COM devido à descarga umbilical feculenta e à saída de gás na expressão manual da região. Contudo, a secreção umbilical serosa, sero-purulenta ou biliosa também são sugestivas dessa patologia, que pode ou não ser acompanhada de onfalite¹². Em alguns casos, a patologia pode se apresentar semelhante a um granuloma umbilical ou como um prolapso intestinal devido à intussuscepção¹². Pólipos, geralmente, contêm pouca mucosa intestinal que, por vezes, está associada à mucosa gástrica e, em raros casos, está associada a tecido pancreático. Nesses casos, a descarga umbilical pode ser serosa, serosanguinolenta, mucosa ou purulenta¹³. A descarga umbilical persistente devido à persistência total do COM frequentemente causa escoriação periumbilical¹⁴ determinando hiperemia da pele adjacente, com infecção secundária¹⁵, semelhante à onfalite⁴.

O diagnóstico é feito através da canulação do orifício central de drenagem^{4,12} com uma sonda fina que progride facilmente até o íleo terminal podendo ser visualizado na radiografia simples de abdome⁴. A injeção de contraste^{4,12} iodado¹⁵ pelo trajeto fistuloso também é diagnóstica, pois mostra alças de íleo terminal⁴, assim como ocorreu com o paciente relatado.

A onfalite, ou sepse umbilical^{16,17}, é comum em neonatos e lactentes e é a principal causa de descarga umbilical. Contudo, quando a descarga é persistente, devemos pensar em novas hipóteses diagnósticas como remanescentes do úraco, do saco vitelíneo, do granuloma umbilical e também, um processo infeccioso distal¹⁶. A maior parte dos casos de onfalite resulta de cuidados precários com o cordão umbilical, pois o tecido desvitalizado do coto umbilical torna-se um bom meio de cultura bacteriana, especialmente quando a área é mantida úmida ou se substâncias contaminadas são aplicadas¹⁷. A bactéria mais frequentemente encontrada é o *Staphylococcus aureus*^{18,19} logo após o nascimento devido à proximidade com a pele¹⁸.

Além disso, o granuloma umbilical também deve ser aventado como hipótese diagnóstica, uma vez que ocorre descarga e edema umbilical. Ao exame físico, encontramos uma lesão rosa-avermelhada^{20,21} no centro do umbigo, de textura amolecida²⁰ ou aveludada²¹, friável ou não, pediculado ou séssil²⁰ e, no geral, pequena 1-10 centímetros de tamanho. A descarga umbilical pode ser rosada/amarelada, geralmente, sem cheiro e seu conteúdo é um exsudato fibrinoso. Um dado fundamental

coletado durante a anamnese é o aparecimento da lesão após a queda do coto umbilical²⁰. Na histopatologia, os granulomas umbilicais são compostos por fibroblastos, inúmeros pequenos vasos sanguíneos, células endoteliais e inflamatórias em um estroma edematoso²⁰.

O diagnóstico de onfalocele durante a avaliação do lactente foi incorreto, pois esta patologia não cursa com descarga umbilical, principal queixa materna durante o segundo atendimento na UPA. Essa patologia decorre da falha da migração do intestino para a cavidade abdominal na 12ª semana de gestação²², resultando em um defeito na parede anterior do abdome²³, com encapsulamento pelo peritônio parietal e herniação do conteúdo abdominal²³, no geral, no centro do abdome²⁴. O diagnóstico pós-natal é feito durante o exame físico do recém-nascido, durante o qual se identifica uma massa no centro do abdome anterior, localizada na inserção do cordão umbilical e coberta por uma membrana²².

O tratamento da persistência do conduto onfalomesentérico é cirúrgico por meio de cirurgia aberta ou laparoscópica²⁵. Existem basicamente três técnicas cirúrgicas na cirurgia aberta para a incisão da pele, na primeira é feita uma incisão circular ao redor do umbigo, com sua excisão e posterior umbilicoplastia; na segunda, a incisão é semicircular e infraumbilical, sem a excisão do umbigo e sem posterior umbilicoplastia; e a terceira incisão é circular ao redor do umbigo e sem umbilicoplastia²⁶. A técnica operatória pode ser por meio da ressecção em cunha ou da ressecção de segmento, como em nosso relato. Na ressecção em cunha, pode haver remanescentes de mucosa ectópica no íleo, sendo preferível a ressecção segmentar²⁷.

Tabela 1 - Diagnósticos diferenciais

Patologia	Achado Clínico	Causa	Tratamento
Onfalite	Umbigo eritematoso e edemaciado Secreção seropurulenta ²⁸	Inflamação da região umbilical acompanhada de secreção mucosa, mucopurulenta ou purulenta ⁴ . Infecção: <i>Staphylococcus</i> ^{7,28,29} , <i>E. Coli</i> , <i>Streptococcus</i> ^{28,29} e anaeróbios ²⁹	Limpeza local ⁴ Antibiótico de amplo espectro sistêmico ²⁹
Granuloma Umbilical	Massa de granulação vermelho-cereja ²⁸ Pequenos (<1cm) Consistência úmida ²⁹ ou aveludada ²¹ Secreção serosa ²¹ , seropurulenta ²⁸ ou exsudato fibrinoso ²⁹	Resulta da persistência e hipertrofia do tecido de granulação presente na base do umbigo após a queda do coto umbilical ²⁹	Nitrato de Prata ¹⁶

Patologia	Achado Clínico	Causa	Tratamento
Remanescente do Úraco	Secreção de urina pelo umbigo ²⁸ Massa ou abscesso na linha média no ou abaixo do umbigo ²⁸	Remanescente do alantoide ²⁹ . Comunicação persistente com o úraco e a bexiga ²⁸	Cirúrgico ²⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a persistência do COM é uma patologia rara e pouco conhecida. Deve ser considerada sempre que houver descarga umbilical persistente. O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para evitar complicações como a sepse. O caso relatado é um exemplo de diagnóstico tardio, porém com desfecho favorável, devido à rápida correção no diagnóstico feito pela CIPE.

REFERÊNCIAS

- Hartman GE, Boyajian MJ, Choi SS, Powell DM, Newman KD, Eichelberger MR. Assistência Cirúrgica dos Distúrbios que se Apresentam no Período Neonatal. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MK. Avery Neonatologia. Fisiopatologia e Tratamento do Recém-Nascido. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2007. p. 1009-1038.
- Walia DS, Singla A, Singla D, Kaur R. Patent Vitellointestinal Duct with Patent Urachus Presenting as Umbilical Discharge. J Clin Diag Res. 2017;11(3):PD01
- Taranath A, Lam A. Ultrasonographic Demonstration of a Type I Omphalomesenteric Duct Remnant. Acta Radiol. 2006; 47:100-102.
- Mastroti RA, Chiara NV. Clínica Cirúrgica e Urológica em Pediatria Diagnóstico e Conduta. Piracicaba, SP: Robe Editorial;1997.P.88-89.
- Akhtar A, Atul JW, Jitoko C. Vitello-Intestinal duct Fistula - a rare presentation of a patent Vitello-intestinal duct: A case report. PHD. 2011;16(2):67-69.
- Markogiannakis H, Theodorou D, Toutouzas KG, Drimousis P, Panoussopoulos SG, Katsaragakis S. Persistent omphalomesenteric duct causing small bowel obstruction in an adult. World J Gastroenterol. 2007 April; 12(15):2258-2260.
- Bagade S, Khanna G. Imaging of Omphalomesenteric Duct Remnants and Related Pathologies in Children. Curr Probl Diagn Radiol 44. 2015; 246-255.
- Konvolinka CW. Patent Omphalomesenteric duct. Surgery. 2002;131:689-690.
- Maksoud JG. Cirurgia Pediátrica. 2. ed. Rio de Janeiro:Revinter. 2002.
- Bertozzi M, et al. Ultrasonographic diagnosis and minimally invasive treatment of a patent urachus associates with a patent omphalomesenteric duct in a newborn. Medicine. 2017; 96:30.
- Periquito IR, Marques T, Lima S, Ferreira M. Patent omphalomesenteric duct: sectioning the unexpected. BMJ Case Rep. 2014.
- Ankola PA, Pradhan G. Radiology Casebook: Patent Omphalomesenteric Duct. J Perinatol. 2000;3:196-197
- Silva WDDD, Samarashinghe MC, Dias MNJR, Perera CS. Ectopic gastric and pancreatic tissue: a rare cause of umbilical discharge. Annals of Tropical Paediatrics.

2010;30,73-75.

14. Wong KKY, Tam PKH. Omphalomesenteric Duct Remnants. In: Puri P, Höllwarth ME. Pediatric Surgery. New York:Springer Surgery Atlas Series;2006.

15. Trigueiro W. Complicações Cirúrgicas do Divertículo de Meckel e de Outros Remanescentes Vitelínicos. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Tratado de Pediatria. 4ed. Barueri, SP: Manole;2017. p.2133-2136

16. Mshelbwala PM, Sabiu L, Chirdan LB, Ameh EA, Nmadu PT. Persistent umbilical discharge in infants and children. Ann Trop Paediatr. 2006; 26:133-135.

17. Ameh EA, Nmadu PT. Major complications of omphalitis in neonates and infants. Pediatr Surg Int. 2002 June; 18:413-416.

18. Hegazy AA. Anatomy and embryology of umbilicus in newborns: a review and clinical correlations. Front Med. 2016; 10(3):271-277

19. Stewart D, Benitz W, AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Umbilical Cord Care in the Newborn Infant. Pediatrics. 2016;138(3):e20162149

20. Karagüzel G, Aldemir H. Umbilical Granuloma: Modern Understanding of Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. J Pediatr Neonatal Care. 2016;4(3):00136.

21. Brady M, Conway AB, Zaenglein AL, Helm KF. Umbilical Granuloma in a 2-Month-Old Patient: Histopathology of a Common Clinical Entity. Am J Dermatopathol. 2016;38:133-134

22. Zahouani T, Mendez MD. Omphalocele. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519010/>>. Acesso em: 25 de setembro de 2019.

23. Matos APP, Duarte LB, Castro PT, Daltro P, Júnior HW, Júnior EA. Avaliação do abdome fetal por ressonância magnética. Parte 2: malformações da parede abdominal e tumores. Radiol Bras. 2018 Mai/Jun; 51(3):187-192.

24. Gonzalez KW, Chandler NM. Ruptured omphalocele: Diagnosis and management. Seminars in Pediatric Surgery. 2019; 28:101-105.

25. Yilmaz Y, Demirel G, Ulu HÖ. SUCESSFUL MANAGEMENT OF AN OMPHALOMESENTERIC FISTULE IN NEWBORN PERIODO. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences. 2011; 19:4, 181-183.

26. Giacalone G, Vanrykel JP, Belva F, Aelvoet C, De Weer F, Van Eldere S. Surgical Treatment of Patent Omphalomesenteric Duct Presenting as Faecal Umbilical Discharge. Acta chirurgica Belgica. 2004;104.211-3.

27. Kadian YS, Verma A, Rattan KN, Kajal P. Vitellointestinal Duct Anomalies in Infancy. Journal of Neonatal Surgery. 2016; 5(3):30.

28. Jones PG, Woodward AA. Clínica Cirúrgica em Pediatria Diagnóstico e Tratamento. 3 ed. Revinter;1993. p. 227-229.

29. Ledbetter DJ, Chabra S, Javid PJ. Abdominal Wall Defects. In: Gleason CA, Juul SE. Avery's Diseases of the Newborn. 10a ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p.1068-1078.

LASER EM OBSTETRÍCIA

LASER IN OBSTETRICS

Luiz Filipe de A. Flavio¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores – Transfusão fetofetal; Gestação de Alto Risco; Patologia em gemelares.

Keywords – Fetofetal Transfusion; High Risk Pregnancy; Diseases in Twins.

RESUMO

Introdução: A gestação gemelar é foco de várias complicações, a maioria grave, o que a transforma em uma representante importante da gestação de alto risco. Entre as principais complicações está a transfusão sanguínea entre os fetos, causada por anastomoses na placenta da gestação monócórionica. As soluções para esta complicação ainda são incipientes, mas hoje se consegue chegar ao fim da gestação com duas ou mais crianças saudáveis e de bom prognóstico. **Objetivo:** Fazer uma revisão das técnicas, e, principalmente os resultados das formas terapêuticas disponíveis na Obstetrícia, realçando a utilização da tecnologia laser tão usada em outras especialidades da medicina. **Resultados:** Após revisão da literatura, observou-se que a substituição das amniocenteses seriadas, para alívio do polidramnio que sempre existe em um dos gêmeos, vem sendo substituída pela coagulação pelo laser das anastomoses que ocorrem na placenta. Estas verdadeiras fístulas ocasionam a parada de crescimento de um dos fetos, com consequente óbito. As séries apresentadas ainda são pequenas, mas as primeiras revisões sistemáticas que começam a aparecer ratificam esta técnica como muito útil. **Conclusões:** A gestação gemelar, além das dificuldades habituais, quando é monócórionica, tem um componente muito grave: possibilidade das anastomoses vasculares placentárias que são responsáveis por altas taxas de mortalidade perinatal. O melhor tratamento ainda na gestação é a utilização da tecnologia laser para coagular esta anastomoses, com auxílio do fetoscópio. Por tratar-se de proposta relativamente recente, os autores sugerem que séries mais consistentes de casos possam ser apresentadas, com a provável ratificação da técnica como primeira opção na abordagem da síndrome de transfusão gêmeo-gemelar.

ABSTRACT

Introduction: Twin pregnancy is the focus of several complications, mostly severe, that

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

² Docente do curso de graduação de Medicina do UNIFESO

transforms it in an important representative of high-risk pregnancy. Among the main complications is the blood transfusion between the fetuses caused by anastomosis in the placenta of monochorionic gestation. The solutions to this complication are still incipient, but today one can reach the end of pregnancy with two or more healthy and well-prognosed children. **Objectives:** To review the techniques, and especially the results of the therapeutic forms available in Obstetrics, highlighting the use of laser technology so used in other medical specialties. **Results:** After reviewing the literature, it was observed that the replacement of serial amniocenteses, to relieve the polyhydramnios that always exists in one of the twins, has been replaced by laser coagulation of the anastomoses that occur in the placenta. These true fistulas cause the growth of one of the fetuses to stop, with consequent death. The series presented are still small, but the first systematic reviews begin to appear ratify this technique as very useful. **Conclusions:** Twin pregnancy, in addition to the usual difficulties, when is monochorionic has a very serious component: the possibility of placental vascular anastomoses that are responsible for high perinatal mortality rates. The best treatment still in pregnancy is the use of laser technology to coagulate these anastomoses, with the aid of the fetoscope. As it is a relatively recent proposal, the authors suggest that more consistent case series may be presented, with the probable ratification of the technique as the first option in the approach of twin-twin transfusion syndrome.

INTRODUÇÃO

Gravidezes múltiplas correspondem de 1 a 2% de todas as gestações e aumentam a mortalidade perinatal cinco vezes mais que as gestações únicas. Elas têm uma incidência de 4% e são responsáveis por até 20% das causas de internação em unidades assistenciais terciárias devido a diferentes complicações: enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade, icterícia neonatal, hemorragia interventricular, entre outros.¹

Na gestação gemelar monocoriônica, há na placenta uma distribuição desigual do fluxo sanguíneo entre os fetos através das anastomoses vasculares arteriovenosas unidirecionais (em 15% dos casos) que não são compensadas por outras anastomoses. Isto faz com que o sangue seja transferido de um gêmeo (doador) ao outro (receptor). Além disso, o tipo, a localização e o número de anastomoses são fatores importantes no desenvolvimento dessas complicações.²

Em decorrência da chamada Síndrome de Transfusão Feto-Feto aparecem a restrição de crescimento fetal, a Síndrome de Anemia-Policitemia Fetal e as

malformações discordantes. Em geral, uma em cada três gestações de gêmeos monocoriais irá desenvolver complicações em relação à placenta com presença de anastomose feto-fetal.¹

As manifestações clínicas e diagnóstico desta síndrome são baseados principalmente em desacordo de pesos, líquidos, bexigas, e parâmetros Doppler que existem entre um gêmeo e outro. Sua fisiopatologia é multifatorial, incluindo alterações nas anastomoses fetoplacentárias (tipos de anastomoses, calibre da anastomose) e distribuição dos territórios placentários que geram a presença de um gêmeo doador e outro receptor, e principalmente envolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona e vasopressina.

O tratamento da transfusão gemêlo-gemelar foi conduzida nas décadas passadas pela amniocentese repetida ou pela septostomia intramniótica; no entanto, a taxa de sobrevivência fetal é baixa e a taxa de complicações é alta. A introdução da coagulação a laser de anastomoses coriônicas da placa pode melhorar o resultado perinatal e parece ser a melhor estratégia em casos severos selecionados de transfusão.²

O objetivo deste estudo foi avaliar os desfechos maternos e perinatais da fetoscopia laser para este tratamento no contexto da experiência internacional e em centro médico de referência terciária no Brasil.

A gestação gemelar na raça humana cursa com uma série de complicações que não nos permite dizer que é “bom dois filhos de uma só vez”. Esta afirmativa, que somente contempla a questão prática na vida de um casal, é acompanhada da prematuridade extrema, das malformações mais comuns, da descompensação materna pelo volume abdominal exagerado, e pela síndrome feto-fetal de transfusão que no passado trazia uma total inoperância da equipe de obstetras que acompanhava o caso.³

A Síndrome de Transfusão Gêmeo-gemelar (TTS) é uma complicação grave que ocorre em 10 a 15% das gestações gemelares monocoriônicas e resulta da transfusão de sangue inter-gêmeos desequilibrada através de anastomoses vasculares placentárias.^{2,4} O TTS é detectada por ultrassonografia pré-natal e é caracterizado pela presença de polidrâmnio no gêmeo receptor devido a hipervolemia e poliúria, e oligodrâmnio no doador devido a hipovolemia, hipoperfusão renal e oligúria.

Esta doença progressiva tem uma evolução rápida e pode levar à morte súbita de um dos fetos. Além disso, 30% dos fetos sobreviventes apresentam retardo no neuro desenvolvimento devido a uma combinação de fatores, incluindo prematuridade e

eventos adversos perinatais.²

A viabilidade da coagulação a laser fetoscópica das anastomoses vasculares placentárias na síndrome de transfusão gêmeo-gemelar foi mostrada pela primeira vez por De Lia et al. em 1990, após laparotomia e sob anestesia geral.⁵ Posteriormente, Ville et al.⁵ introduziram a abordagem fetoscópica transcutânea direta sob anestesia local.

A superioridade da terapia de coagulação a laser em relação às taxas de sobrevivência foi posteriormente demonstrada em um estudo populacional e em um estudo randomizado controlado. Além disso, a terapia a laser mostrou uma melhora no desenvolvimento neurológico de longo prazo.

Como a coagulação por laser da síndrome de transfusão foi introduzida no início da década de 1990, quase 4000 procedimentos de TTS foram relatados em todo o mundo.⁵ No entanto, a maioria dos relatórios de centros únicos incluiu menos de 200 casos. Embora em geral haja uma tendência significativa de melhora nas taxas de sobrevivência perinatal nos últimos 25 anos, os resultados relatados mostram uma grande variação entre os centros individuais. Nossa hipótese é que o resultado da terapia a laser depende da experiência e número de casos de um centro e que há uma curva de aprendizado contínuo para os centros que realizam este procedimento, incluindo desenvolvimentos adicionais na técnica de cirurgia a laser fetoscópica.

A técnica tem a sequência que passamos a relatar, de acordo com a experiência nacional.² Aproximadamente 1 hora antes da cirurgia, antibiótico profilático e 100 miligramas de indometacina para tocolise são administrados. A fetoscopia é realizada sob anestesia intradural. Uma incisão de 2,0 milímetros é feita na pele para a inserção do trocater usando a técnica de Seldinger sob orientação da ecografia. Um endoscópio semiflexível com um diâmetro de 1,2 mm, uma direção de visão de 0°, e um ângulo de abertura de 70 – 80 ° é a forma de inserção. A bainha é cuidadosamente posicionada a 20 – 35 ° para a curvatura adequada nas placentas anteriores. Um diodo laser com 600- ou 800-µm de fibra de diâmetro e 40-W poder é a escolha preferida.

O trocater de 2 milímetros é introduzido na cavidade do líquido amniótico do feto com polidramnia e dirigido ao eixo longitudinal do feto doador, seguindo uma linha imaginária entre as 2 inserções do cordão umbilical. A inserção do fetoscópio permite uma boa visualização das anastomoses vasculares que cruzam a membrana interamniótica na placa coriônica.

A coagulação não seletiva dos vasos que cruzam a membrana é executada na seguinte ordem: primeiramente as anastomoses arteriovenosas que eram profundas na

placenta e aquelas com um fluxo dirigido para o feto receptor são coaguladas; segue-se a coagulação de outras anastomoses arteriovenosas e, finalmente, a de todos os vasos que cruzaram a membrana interamniótica. Após a etapa de coagulação, a amniocentese é realizada até que o volume de fluido seja normal e, em seguida, o trocater é removido sob orientação ultrassonográfica.

O acompanhamento ultrassonográfico é realizado por 24 – 48 horas após o procedimento fetoscópico para identificar possíveis complicações, incluindo ruptura prematura de membranas, descolamento prematuro placentário e infecção intra-amniótica.

A TTS pode ser tratada no período pré-natal com amnioredução seriada, mas o tratamento ideal é a coagulação das anastomoses vasculares com cirurgia a laser fetoscópica, com redução significativa da morbidade e mortalidade perinatal.⁴

As anastomoses vasculares placentárias conectando as circulações de ambos os fetos estão presentes em quase todas as gestações gemelares monocoriônicas e podem levar ao desenvolvimento de complicações graves, como a síndrome de transfusão feto-fetal (TTS).

A coagulação por laser das anastomoses vasculares na placenta, utilizando o fetoscópico é o melhor tratamento para TTS. O objetivo da coagulação a laser é conseguir duas circulações separadas. Anastomoses podem, no entanto, ser perdidas durante a cirurgia fetoscópica, causando severas complicações como a necessidade de nova abordagem ou uma sequência de policitemia e anemia em um dos gemelares.⁶

A incidência destas anastomoses residuais varia muito entre os estudos de 3,5% a 75%. A grande variação nesta incidência é parcialmente devida a alterações metodológicas e a experiência da equipe.⁶

Importante realçar que existe uma procura exaustiva para o diagnóstico precoce da transfusão entre gemelares, e desde Matias em 2000³ a exploração do retorno venoso na avaliação da função cardíaca fetal, observou que a combinação da translucência nuchal (TN) e do fluxo no ducto venoso entre 10-14 semanas, pode constituir um teste de rastreio para esta intercorrência da gemelidade, traduzindo a disfunção hemodinâmica associada às anastomoses placentárias e à expressão precoce de insuficiência cardíaca fetal.

O seu grupo demonstrou maior prevalência de fluxo anormal do ducto venoso durante a contração auricular entre as 10-14 semanas em gêmeos monocoriônicos que vieram a desenvolver a transfusão. Sabe-se que o ducto venoso é uma estrutura

essencial na distribuição e regulação do sangue umbilical oxigenado, possuindo uma onda muito sensível a alterações da capacidade funcional cardíaca: “onda A”. A equipe de Matias demonstrou a existência de um fluxo nulo ou invertido no ducto venoso durante a contração auricular entre 10-14 semanas com discrepância nas TN superior a 0,7 mm (2/13 casos). Neste trabalho aparece a primeira tentativa de predição da transfusão feto-fetal.

OBJETIVOS

Primário

Revisar e valorizar a utilização da tecnologia laser em Obstetrícia, ressaltando sua aplicação nas gestações gemelares.

Secundário

Discutir se esta tecnologia é superior à conduta inicial de amniocenteses repetidas para esvaziamento da gestação que cursa com polidramnia.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho tem como metodologia uma revisão da bibliografia sobre a utilização da técnica da aplicação do laser em Obstetrícia, já que em outras áreas da Medicina ela já ganhou notoriedade. Para isso foram consultados os principais sistemas de busca usando os descritores laser em Medicina, gestação gemelar, gestação de alto risco, transfusão gêmeo-gemelar. A pesquisa se prendeu à técnica vigente, à série de casos e sua comparação com as condutas que eram protocoladas anteriormente.

RESULTADOS

As gestações gemelares monocoriônicas complicadas pela síndrome transfusional de gêmeo para gêmeo são muito graves antes de 26 semanas de gestação, com altos riscos de perda fetal, morte perinatal e subsequente incapacidade nos sobreviventes. Quando não tratados a taxa de mortalidade perinatal chega a 90%. O tratamento inicial ideal dessa complicação permanece controverso.

A amnioredução seriada está amplamente disponível e envolve a remoção repetitiva de grandes volumes de líquido amniótico. A justificativa para essa técnica é evitar o parto prematuro relacionado ao polidrâmnio e melhorar a hemodinâmica fetal pela diminuição da pressão na superfície da placenta. Taxas de sobrevivência de 18 a 83 por cento foram relatadas, com taxas de complicações neurológicas variando de 5 a 58 por cento. A coagulação por laser fetal de anastomoses vasculares placentárias

responsáveis pela síndrome, um procedimento realizado em alguns centros especializados, resultam em taxas de sobrevida entre 55 e 69%, com taxas de complicações neurológicas subseqüentes variando de 5 a 11%.

Senat et al.⁷ desenvolveram um estudo prospectivo e randomizado com mulheres entre 15 e 26 semanas de gestação com síndrome transfusional gêmeo-gemelar. Todos os procedimentos foram realizados por via percutânea, com o paciente sob anestesia local ou regional, e todas as mulheres foram mantidas no hospital por 24 a 48 horas após o procedimento e depois tratadas como pacientes ambulatoriais com acompanhamento ultrassonográfico semanal.

As medidas de desfecho primário incluíram a sobrevivência perinatal de pelo menos um dos gêmeos, sobrevivência de pelo menos um gêmeo aos 7 a 12 meses de idade e complicações neurológicas aos 7 a 12 meses de idade. Outras medidas de desfecho incluíram complicações maternas (descolamento de placenta, hemorragia intra-abdominal ou vazamento de líquido amniótico com irritação peritoneal, corioamnionite e embolia de líquido amniótico) e complicações fetais. Complicações neurológicas clinicamente significativas foram definidas em todas as crianças como hemorragia intraventricular grave (grau III ou IV), 29 leucomalácia cística periventricular, 30 cegueiras e surdez. A ultrassonografia cerebral ou a ressonância magnética (RM) do cérebro foram realizadas nos centros perinatais. Crianças livres de qualquer uma das complicações acima, aos seis meses de idade, foram relatadas como “vivas sem maior morbidade neurológica”.

Os resultados mostraram que nenhuma das mulheres morreu ou necessitou de transfusão de sangue ou internação na unidade de terapia intensiva. O descolamento prematuro de placenta necessitando de parto, ocorreu em uma mulher no grupo de laser e duas mulheres no grupo de amniorredução. As incidências de ruptura prematura das membranas e de morte fetal no período de 7 dias e 28 dias após o procedimento foram semelhantes nos dois grupos.

Durante o período perinatal, a taxa de sobrevida de pelo menos um gêmeo foi significativamente maior no grupo laser do que no grupo de amniorredução (76% vs. 56% das gestações; risco relativo de morte de ambos os fetos= 0,63; IC95% 0,25 a 0,93; $p = 0,009$). A taxa de sobrevida de pelo menos um gêmeo também foi significativamente maior em seis meses no grupo laser do que no grupo de amniorredução (76% vs. 51% das gestações; risco relativo de morte de ambos os fetos=0,51; IC95% (0,07-0,86, $p=0,002$).

No subgrupo de mulheres com uma placenta anterior, 87% das pessoas no

grupo de laser tinham pelo menos um gêmeo vivo aos seis meses, em comparação com 48% daquelas no grupo de amniorredução; os valores respectivos para mulheres com placenta posterior foram 69% e 57%.

A taxa de sobrevivência perinatal foi significativamente maior no grupo de laser do que no grupo de amniorredução (57% versus 41%, $p = 0,02$). A taxa de sobrevivência até os seis meses de idade também foi maior no grupo do laser ($pP = 0,01$). Entre os nascidos vivos, aqueles no grupo de laser tiveram um maior peso ao nascer do que aqueles no grupo de amniorredução (1757 g vs. 1359 g, $P < 0,001$).

O início de qualquer metodologia pioneira é apresentado com pequenas séries de casos, que mesmo assim têm sua importância pois incentivam os pesquisadores a continuar. No nosso tema citamos trabalho de Nakate et al.⁸ no Japão.⁸

O objetivo deste estudo é esclarecer a viabilidade e eficácia da fotocoagulação a laser fetoscópica dos vasos comunicantes vasculares da placenta, que aparecem na síndrome de transfusão gêmeo-gemelar após 26 semanas de gestação. Este é um estudo piloto prospectivo que investiga todos os casos de transfusão entre 26 semanas e 27 semanas nos anos de 2012 e 2013 no Japão.

Os desfechos primários neste estudo foram a viabilidade da utilização do laser e a taxa de complicações prejudiciais para a saúde da mãe. Além disso, o prognóstico perinatal foi investigado.

Seis casos foram inscritos e submetidos à técnica, antes testada em animais, e o sucesso foi completamente alcançado em todos os seis casos. Não foram observadas complicações maternas graves durante e imediatamente após a cirurgia. Todos, exceto um caso, continuaram a gravidez por > 14 dias após o laser. A mediana da idade gestacional no parto foi de 33,4 semanas (28,0-36,6 semanas). Todos os 12 fetos sobreviveram no 28º dia no período neonatal. Nenhum caso foi diagnosticado com lesão cerebral no período neonatal.

Os resultados, embora muito pequenos ainda, mostram que a terapêutica com laser pode ser uma opção terapêutica para TTS entre 26 semanas e 27 semanas de gestação.

As séries começaram a ficar mais expressivas e assim citamos em nossa revisão bibliográfica o trabalho de Knijnenburg et al.⁽⁶⁾ que relataram todos os casos consecutivos com TTS tratados com fetoscópico laser no Centro Médico da Universidade de Leiden, que é o centro de referência nacional para cirurgia fetal na Holanda. Os autores apresentam os casos realizados entre 1 de abril de 2002 e 31 de dezembro de 2016, em

que a placenta foi examinada após o parto, com injeção de corante em busca de anastomoses residuais.

Para este estudo, excluíram placentas com maceração grave devido à morte fetal de um ou mais bebês. As seguintes variáveis pré-natais foram coletadas: graus de TTS, idade gestacional, técnica laser (técnica seletiva ou de Solomon), experiência do operador, localização da placenta (anterior ou posterior), número de anastomoses coaguladas e o ano que a cirurgia a laser ocorreu.

Durante o período do estudo, tanto o laser seletivo quanto a técnica de Solomon foram usadas para tratar TTS. O princípio da técnica seletiva é coagular todas as anastomoses visualizadas durante a fetoscopia, enquanto o objetivo da técnica de Solomon é traçar uma linha ao longo do equador vascular placentário para coagular até mesmo as pequenas anastomoses pouco visíveis ou não visíveis.

A técnica de laser seletivo foi usada rotineiramente entre janeiro de 2002 e março de 2007. De março de 2007 a outubro de 2012 as duas técnicas foram realizadas durante o estudo aberto randomizado e controlado. Desde outubro de 2012, após a conclusão e avaliação de resultados do estudo, a técnica do laser Solomon foi rotineiramente utilizada, devido aos resultados favoráveis.

A série de DiHel et al.⁵ é o maior estudo de um único centro após a terapia a laser para transfusão feto-fetal grave, com praticamente 100% (1019/1020) de acompanhamento. Os autores relataram experiência de quase 20 anos, incluindo a curva de aprendizado, novos desenvolvimentos técnicos e treinamento.

O número de casos por ano dobrou durante o período do estudo, com uma melhora significativa nas taxas de sobrevivência de gêmeos duplos. Além disso, após a introdução de um fetoscópio especial para casos com placenta anterior, as diferenças na taxa de sobrevivência de acordo com a localização placentária foram eliminadas e, com um cirurgião experiente supervisionando o treinamento prático, os estagiários obtiveram a mesma taxa de sobrevivência de duplo gêmeo logo após o início para realizar o procedimento.

A maioria dos resultados sobre coagulação a laser foram publicados entre 1995 e 2014, sendo derivados de estudos menores, com a grande maioria desses estudos relatando menos de 200 casos. As taxas de sobrevivência aumentaram significativamente, de 31% para 62%, refletindo os efeitos da curva de aprendizado, a heterogeneidade das populações estudadas e a evolução da técnica.

As taxas de sobrevivência para pelo menos um gêmeo aumentaram

significativamente, de 70% para 88%. A maior população, incluindo 682 casos com cirurgia a laser realizada entre 2002 e 2010 em dois centros, relatou uma taxa de sobrevida de 67% para ambos os gêmeos, que diferiram significativamente de acordo com o estágio, e 91% para pelo menos um gêmeo.⁵

Em uma metanálise de estudos publicados entre 1995 e 2009 com foco na sobrevida de pelo menos um gêmeo, Ahmed et al. não encontraram impacto significativo da experiência e melhorias na técnica (representada pela data de publicação), no número de casos ou na distribuição dos estágios. No entanto, eles não analisaram a influência desses parâmetros na sobrevida dos dois gêmeos, que é o objetivo primário da terapia intrauterina, pois há dois fetos gravemente afetados.⁹

Uma nova revisão sistemática foi realizada por Durán-Morales & Ariza-Parra,¹ com 78 artigos que atenderam os critérios de atualização, relevância e qualidade. Esta revisão permite fixar alguns conceitos e propostas terapêuticas: o diagnóstico da síndrome de transfusão deixou de ser um diagnóstico pós-natal para ser pré-natal com tratamento oportuno e redução de desfechos fatais; a mãe é assintomática com somente uma relação direta com a distensão uterina; a polidramnia é sinal importante; a utilização do laser para desfazer as anastomoses é o melhor tratamento.

Entre nós destaca-se o trabalho de Barbosa et al.², entre novembro 2012 e novembro 2016, com estudo observacional prospectivo que analisou 24 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas com diagnóstico de transfusão gêmeo-gemelar entre 18 – 26 semanas de gestação.

A média $\pm$ desvio padrão (intervalo) da idade materna, idade gestacional na cirurgia, tempo cirúrgico, duração da Fotocoagulação a laser, idade gestacional ao nascimento e peso do recém-nascido foi de $32,2 \pm 4,1$ anos (24 – 41 anos), $20,7 \pm 2,9$ semanas (17 – 26 semanas), $51,8 \pm 16,7$ minutos (30 – 98 minutos), $2,22 \pm 12,6$ minutos (15 – 60 minutos), $30,5 \pm 4,1$ semanas (22 – 37 semanas) e $1,531.0 \pm 773.0$ g (405 – 2770 g), respectivamente.

A análise da severidade da TTS no momento da cirurgia por meio da classificação de Quintero indicou uma maior taxa de estágio III (54,2%), seguida de estágios IV (20,8%), II (16,7%) e I (8,3%). A Fetoscopia foi realizada em 11 (45,8%) mulheres com placenta anterior e em 13 (54,2%) mulheres com placenta posterior.

A septostomia iatrogênica ocorreu em 6 procedimentos fetoscópicos (25%), e a membrana amniótica entre os fetos permaneceu intacta em 18 procedimentos (75%). Durante a Fetoscopia, o sangramento placentário ocorreu em 4 (16,7%) casos, mas não

ocorreu em 20 (83,3%). Não houve caso de ruptura prematura das membranas nas primeiras 24 horas. Entretanto, a ruptura prematura das membranas após estas primeiras 24 horas ocorreu em 7 (29,2%) casos, e a membrana permaneceu intacta até o final da gestação em 17 (70,8%). Não houve casos de infecção intrauterina, mas 10 (41,7%) fetos doadores morreram, enquanto 14 (58,3%) fetos doadores sobreviveram a termo completo. Entre os fetos receptores observamos, 18 (75%) fetos vivos e 6 (25%) mortos. Oito (33,6%) fetos morreram antes de 24 semanas de gestação, enquanto 3 (12,5%) fetos morreram no período neonatal. Em 21 gestações (87,5%), pelo menos um dos gêmeos estava vivo ao nascer e em 11 (45,8%) gravidezes os 2 fetos sobreviveram. Quatro (16,7%) casos apresentaram retorno da síndrome de transfusão após afetosopia.

Não houve efeito estatisticamente significativo da localização da inserção placentária (anterior versus posterior) nas seguintes variáveis: septostomia iatrogênica, diagnóstico de separação de membrana, sangramento no local da inserção do trocanter, sangramento placentário durante cirurgia, diagnóstico de ruptura prematura de membranas nas primeiras 24 horas após a fetoscopia, diagnóstico de ruptura prematura de membranas até o final da gestação.

Mesmo que possamos achar que a utilização do laser em obstetrícia estaria relacionada somente com a gestação gemelar, nossa revisão de literatura encontrou uma outra utilização proposta por Thaber et al.¹⁰ em 2018.

A cesariana é um procedimento comum e necessário na prática obstétrica, que pode ser realizado tanto na emergência como eletivamente. Um bom tratamento de feridas é uma prioridade para a mãe. Além disso, sempre que uma mulher tem uma cesariana, há um risco cinco a vinte vezes maior de infecção em comparação com um parto vaginal e uma incidência três vezes maior de infecções do sítio cirúrgico em pacientes diabéticas. O tipo mais comum de problema de cicatrização de feridas é a separação, abertura da pele e tecido adiposo logo abaixo da pele, com infecções por feridas por cesarianas representando um ônus substancial para o sistema de saúde. As estimativas globais de infecções do sítio cirúrgico variam de 0,5 a 15%, com maiores taxas entre mulheres diabéticas.

As feridas diabéticas apresentam um grande problema de saúde, pois apresentam complexos processos fisiopatológicos múltiplos, caracterizados por infecção polimicrobiana, alteração da função imune ou aumento da suscetibilidade à infecção, diminuição da produção de óxido nítrico (NO) e, muitas vezes, hipóxia / isquemia.

Feridas que são difíceis de curar representam um sério problema de saúde pública, pois as lesões podem afetar gravemente a qualidade de vida dos indivíduos devido à diminuição da mobilidade e perda substancial de produtividade. Elas também podem causar danos emocionais e contribuir para o aumento da carga de gastos públicos em saúde. A aceleração da cicatrização de feridas em mulheres submetidas à cirurgia cesariana poderia ajudá-las a retornar à sua função normal, especialmente para começar a amamentar seu recém-nascido, um dos aspectos mais importantes do puerpério.

Lasers de baixo nível foram introduzidos como uma modalidade de tratamento para a cicatrização de feridas e várias indicações foram descritas para seu uso. No entanto, o efeito em um indivíduo saudável é limitado e a principal indicação para a terapia a laser na cicatrização de feridas é para indivíduos ou tecidos com estado comprometido.

A terapia a laser é uma modalidade terapêutica eficaz para promover a cicatrização de feridas cutâneas. Os efeitos biológicos promovidos por esses recursos terapêuticos são semelhantes e estão relacionados à diminuição das células inflamatórias, aumento da proliferação de fibroblastos, estimulação da angiogênese, formação de tecido de granulação e aumento da síntese de colágeno. Quando a energia do laser penetra profundamente na pele, ela tem vários efeitos, como aumento da produção de ATP e da microcirculação, estimulação do sistema imunológico, efeitos antiinflamatórios e metabolismo aprimorado devido a produtos fotoestimulados que circulam no sangue.

DISCUSSÃO

Neste capítulo prestamos uma homenagem a autor nacional, Carlos Montenegro, que já em 1987 chamava a atenção para os objetivos da ultrassonografia na prenhez gemelar tanto como para assessorar o crescimento fetal, como também diagnosticar precocemente o tipo de placentação. A evidência do desenvolvimento discordante dos gêmeos sugere crescimento intrauterino retardado ou síndrome de transfusão gêmeo-gemelar. Se a placentação for dicoriônica a desigualdade de peso se deve ao crescimento restrito de um dos conceitos. Quando a placentação monócoriônica está associada a gêmeos discordantes, o diagnóstico diferencial entre as duas complicações da gestação poderá ser obtido pela dopplerfluxometria. A cardiotocografia (CTG) basal e o perfil biofísico fetal (PBF), são importantes na avaliação da vitalidade fetal, particularmente na variedade monócoriônica, quando os testes

deverão ser utilizados semanalmente, a partir de 24 semanas. Naquela época, estes fatos indicavam a interrupção da gravidez com 34 semanas; antes dessa época, far-se-ia cardiotocografia basal diariamente e perfil biofísico fetal 2 vezes por semana. Este autor hoje, continuando suas publicações, indica a utilização do laser.¹¹

O início do emprego da coagulação laser nas anastomoses placentárias na gestação gemelar foi cercada de receios. Artigo de 2006 de Ruiz et al.¹² concluiu que os critérios diagnósticos clássicos (diferença de peso e hemoglobinemia ao nascimento) não são mais válidos, uma vez que atualmente o diagnóstico ultrassonográfico é mandatório. Os autores concluíram que a população de gêmeos afetados pela transfusão feto-fetal pode apresentar uma patologia muito variada, muitas vezes de conhecimento impreciso, que condiciona uma alta morbidade. A aplicação das diferentes medidas terapêuticas - especialmente a ablação a laser de anastomoses placentárias - melhorou seu prognóstico, embora ainda seja considerada uma população de alto risco que requer controle obstétrico rigoroso, avaliação neonatal detalhada e acompanhamento de longo prazo. Naquele momento o seguimento destas crianças era muito importante para validar o método.

Em defesa do método terapêutico, encontramos a revisão de Rojas & Ashton¹³ que procuraram determinar o melhor estágio para tratamento da síndrome com a fotocoagulação a laser endoscópica na transfusão de gêmeo-gemelar. Após consulta a 32 estudos que preencheram os critérios de inclusão, que envolveram 951 mulheres com gestação gemelar monócoriônica, a sobrevivência observada foi de 67% para ambos os fetos e 85% para um feto, e os autores consideram que está longe de ser satisfatório. Os artigos não uniformizam ainda qual o melhor estágio da síndrome para a abordagem a laser.

Como resultado do aumento da sobrevivência perinatal nos casos onde foi aplicada a cirurgia laser, a atenção está agora em mudar a morbidade a curto e a longo prazo nos sobreviventes. Vários pequenos estudos não tratados com cirurgia a laser relataram várias complicações renais em gêmeos doados após o nascimento, causadas por perfusão renal prejudicada, incluindo alterações renais histológicas, como hipovascularização e microangiopatia. Se a disfunção renal pós-natal também ocorre em gêmeos afetados por TTS tratados com cirurgia a laser, isso não é bem conhecido, já que apenas poucos estudos foram publicados até o momento.⁴

Um dos trabalhos é o de Verbeek et al.¹⁴ que incluíram 312 gêmeos dos quais 274 foram tratados com cirurgia a laser fetoscópica (grupo laser), e 38 foram tratados

conservadoramente com observação ou amniocenteses seriadas. A idade gestacional no diagnóstico da síndrome de transfusão foi de 19 (17 a 22) semanas no grupo de laser e 28 (26-29) semanas no grupo de não laser.

Os resultados mostraram que os níveis de creatinina e ureia foram significativamente menores no grupo laser comparado ao grupo não-laser, respectivamente 71 versus 82 $\mu\text{mol} / \text{L}$ ($p = 0,002$) e 5,2 versus 7,6 mmol / L ($p < 0,001$). Disfunção renal a curto prazo (nível de creatinina $> 100 \mu\text{mol} / \text{L}$) ocorreu menos frequentemente no grupo do laser (7,1%) comparado ao grupo não-laser (37,9%) ($p < 0,001$). Os autores concluíram que o risco de disfunção renal, a curto prazo na síndrome de transfusão fetal, tratado com cirurgia a laser, é baixo, sugerindo um efeito protetor da coagulação a laser, apesar da presença de oligúria e oligodrômio em gêmeos durante a vida fetal.

Em relação à técnica de Solomon, que é a mais utilizada nas séries apresentadas, existem algumas considerações que precisam ser estudadas. Akkermans et al.¹⁵ aventaram a possibilidade que nesta técnica haveria a exposição placentária à energia do laser.

Fotos de todas as placentas injetadas com corante desde o início do experimento Solomon foram analisadas. Os danos em 122 placentas foram classificados usando um sistema de classificação incluindo a profundidade visual da cicatriz e a proporção afetada do equador vascular. Os parâmetros analisados incluíram potência do laser e energia total, idade gestacional (IG) ao laser, IG ao nascimento, intervalo entre o laser e a ruptura pré-termo das membranas.

As lesões placentárias ocorreram mais frequentemente no grupo Solomon - 42% - em comparação com o grupo seletivo - 15% ($p < 0,001$). Na análise multivariada, mais danos placentários foram associados quanto maior a energia do laser. Mais danos foram associados com prematuridade, com maior incidência de rotura de membranas com menos de 32 semanas.

Os autores concluíram que o dano placentário está positivamente associado a maior energia do laser, mas está associado negativamente a uma maior potência. Os danos placentários foram associados com a prematuridade, menor intervalo entre o laser e o parto e maior taxa de rotura de membranas. Se estes resultados devem levar a uma mudança na técnica cirúrgica requer mais pesquisas, tanto mais experimentos ex-vivo em placentas humanas e estudos clínicos.

Finalmente gostaríamos de citar que a TSS não é isenta de riscos. Gordon et

al.¹⁶ publicaram que existe a possibilidade de septostomia incidental, ou perfuração inadvertida das membranas divisórias dos gêmeos, o que pode criar uma gestação gemelar monoamniótica funcional. O objetivo dos autores foi descrever os resultados perinatais e o manejo pré-natal de pacientes com septostomia incidental após cirurgia a laser para síndrome de transfusão gemelar.

As gestações múltiplas diamnióticas monocoriônicas com idade gestacional entre 16 e 26 semanas submetidas à cirurgia a laser de março de 2006 a dezembro de 2015 foram estudadas retrospectivamente. Os resultados perinatais foram comparados para pacientes com e sem uma septostomia incidental. Uma análise de subgrupo foi realizada para avaliar o manejo pré-natal.

Os resultados mostraram que das 532 pacientes submetidas à cirurgia a laser, a septostomia incidental ocorreu em 34 (6,4%). Comparado a todos os outros, as pacientes com uma septostomia tiveram mediana da idade gestacional no parto de 30,8 semanas [18,6-37,9] contra 34,0 semanas [19,3-40,4] nas pacientes que não fizeram o procedimento cirúrgico ($p < 0,0001$). Além disso mostraram menor sobrevida nos primeiros 30 dias, de pelo menos um gêmeo, com relação de 85,3 contra 94,6%. Não foram encontradas evidências de que a vigilância fetal com internação fosse protetora. Os autores concluíram que a septostomia incidental, quando ocorre em pacientes tratadas por cirurgia a laser pareceu estar associada a menor IG no parto e sobrevida perinatal de pelo menos um gêmeo. Como este artigo é de 2017, mais estudos são necessários para determinar a melhor estratégia de vigilância pré-natal.

Os autores realizaram estudo controlado com dois grupos onde um recebeu a laserterapia após a cesariana, e o outro não. Claramente os resultados foram bem melhores no grupo tratado.

CONCLUSÕES

A gestação gemelar monocoriônica, além das dificuldades mecânicas e para o parto habituais, tem um componente muito grave que é a possibilidade das anastomoses vasculares placentárias que são responsáveis por altas taxas de mortalidade perinatal.

O melhor tratamento que deve ser instituído ainda na gestação (a partir de 26 semanas) é a utilização da tecnologia laser para coagular estas anastomoses, com auxílio do fetoscópio.

Por tratar-se de proposta relativamente recente, a maioria dos autores sugere que uma série mais consistente de casos possa ser apresentada, com a provável determinação da técnica como primeira opção na abordagem da síndrome de transfusão

gêmelo-gemelar.

Além disso, o uso da terapia a laser para cicatrização de feridas operatórias complicadas se mostrou bastante eficaz, reduzindo o tempo de internação e proporcionando uma melhor recuperação da qualidade de vida da paciente. Isso se deve, pelo fato dessa terapia estimular a ação de substâncias que auxiliam a cicatrização de nosso corpo e diminuir células inflamatórias locais.

REFERÊNCIAS

1. Duran-Morales MA, Ariza-Parra EJ. Síndrome de transfusión feto fetal: Una mirada global a la Enfermedad. Med UMAB.2016; 18(3):204-12.
2. Barbosa MM, Santana EFM, Milani HJF, Elito Júnior J, Araujo Júnior E, Moron AF et al. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome treatment: initial experience in tertiary reference center in Brazil. ObstetGynecol Sci.2018;61(4):461-7.
3. Rebelo JIMDC. Síndrome de Transfusão Feto-Fetal. Porto. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto.2011.
4. Genova L, Sueters M, van Steenis A, Oepkes D, Steggerda SJ, Lopriore E. Renal failure after single fetal demise in monochorionic twins: incidence and description of a case. FetalDiagnTher. 2014;35:302–5.
5. Dihel W, Diemert A, Grasso D, Seher S, Wegscheider K, Hecher K. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin–twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate. Obstet Gynecol.2017;50(6):728-35
6. Knijnenburg PJC, Staghekke F, Tollenar LSA, van Dick JM, Zhao DP, Middeldorp JM et al. Incidence of and Risk Factors for Residual Anastomoses in Twin-Twin Transfusion Syndrome Treated with Laser Surgery: A 15-Year Single-Center Experience. FetalDiagn Ther.2017;DOI: 10.1159/000485932
7. Senat MV, Deprest J, Bouivain M, Paupa A, Winer N, Ville Y et al. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. N Engl J Med 2004; 351:136-44.
8. Nakata M, Keisukehshii MS, Takano M, Hirata H, Murata S, Takahashi Y et al. A prospective pilot study of fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome between 26 and 27 weeks of gestation. Taiwanese J Obstet Gynecol.2016;55(4):512-4.
9. Ahmed S, Luks FI, O'Brien BM, Muratore CS, Carr SR. Influence of experience, case load, and stage distribution on outcome of endoscopic laser surgery for TTTS – a review. PrenatDiagn2010; 30: 314– 9.
10. Thabet AAEM, Mahan HG, Ebid AA, Alshehri MA. Effect of pulsed high intensity laser therapy on delayed caesarean section healing in diabetic women. J PhysTher Sci.2018; 30(4):570–75.
11. Montenegro CAB, Lima JR, Rezende J. Prenhez gemelar: recentes considerações na propedêutica biofísica. J. Bras Ginecol.1987;97(6): 259-66.
12. Ruiz CW, Perapoch J, Castillo F, Salcedo S, Gratacós E. Gemelos monocoriales afectados de transfusión feto-fetal: consecuencias a corto y largo plazo / Monochorionic twins with twin-to-twin transfusions syndrome: acute and long-

termeeffects. *Pediatr Catalan*.2006;66(2):53-61.

13. Rojas JA, Ashton G. Fetoscópica y fotocoagulaciónláserenel síndrome de transfusiónintergemelar: ¿enquéestadiorealizarla? una revisión sistemáticade la literatura. *Biociencias*.2016;11(1):77 – 88.

14. Verbeek L, Joemmanbabks FA, Quak JME, Sukhai RN, Middeldrop JM, Oepkes D et al.Renal function in neonates with twin-twin transfusion syndrome treated with or without fetoscopic laser surgery.*Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1209–15.

15. Akkermans J, de Vries SM, Zhao D, Peeters SHP, Johanna FJ, Middeldorp M, et al.What is the impact of placental tissue damage after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome? A secondaryanalysisoftheSolomontrial. *Placenta*.2017;12:71-6.

16. Gordon BJ, Chon AH, Korst LM, Llanes A, Miller DA, Chmait RH. Incidental Septostomy after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome: Perinatal Outcomes and Antenatal Management.*Fetal DiagnTher*2018;44:285–90.

COLONIZAÇÃO POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* NA TERAPIA INTENSIVA

COLONIZATION OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* IN ICU

Raquel M. Borges¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: *Acinetobacter*; epidemiologia; infecção hospitalar; microbiologia; virulência
Keywords: *Acinetobacter*, cross infection, epidemiology, microbiology, virulence

RESUMO

Introdução: O gênero *Acinetobacter* envolve vários cocobacilos nosocomiais gram-negativos que são importantes agentes patogênicos bacterianos responsáveis por cerca de 2-10% de todas as infecções hospitalares. Devido à sua capacidade de sobreviver à exposição a antibióticos e a processos de esterilização, eles se tornam multirresistentes podendo levar ao desenvolvimento de infecções oportunistas e a surtos epidêmicos em ambiente clínico. **Objetivo:** O trabalho teve objetivo avaliar a prevalência, o perfil microbiológico das colonizações hospitalares e a evolução clínica dos pacientes com colonização positiva para *Acinetobacter baumannii*, na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários e dados obtidos pela Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) do HCTCO e uma revisão de literatura utilizando os descritores *acinetobacter*, *cross infection*, *microbiology*, *virulence* na base de dados PUBMED e LILACs. **Resultados:** Do total de swabs (n=103), a bactéria mais prevalente nas amostras foi a *Klebsiella pneumoniae* (41,7%; n=43) e, para *Acinetobacter baumannii* foram identificados 22 pacientes (21,4%) com cultura de vigilância positiva. Não foi verificada diferença no percentual de cultura positiva em função de sexo (50,0% para homens e 50,0% para mulheres); a idade média dos pacientes colonizados foi de 60,8 ± 20,5 anos; o principal sítio de colonização foi a orofaringe (37,3%); e a letalidade foi de 59,1% (n=13/22), cujos pacientes tinham idade média de 70,1 ± 14,6 anos e, para os sobreviventes 45,6 ± 20,3 anos. **Discussão:** Os dados obtidos na pesquisa se correlacionam com os dados apresentados nas literaturas. O *Acinetobacter baumannii* é um dos agentes patogênicos mais envolvidos nas infecções em ambiente hospitalar, principalmente em UTI. **Conclusão:** Conclui-se que a *Acinetobacter baumannii* é o

¹ Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO.

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

segundo agente mais prevalente nas colonizações de pacientes, principalmente idosos, e de alta letalidade no CTI do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

ABSTRACT

Introduction: The genus *Acinetobacter* involves several gram-negative nosocomial coccobacilli that are important bacterial pathogens responsible for about 2-10% of all hospital infections. Due to their ability to survive exposure to antibiotics and sterilization processes, they become multidrug-resistant and may lead to the development of opportunistic infections and epidemic outbreaks in the clinical setting.

Objectives: Evaluate the prevalence, microbiological profile of hospital colonization and clinical evolution of patients with positive colonization for *Acinetobacter baumannii*, at the Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCTCO).

Methods: This was a retrospective study through analysis of medical records and data obtained from the HCTCO Hospital Infection Control Commission (CCIH) and a literature review using the descriptors *acinetobacter*, cross infection, microbiology, virulence in the databases PubMed and LILACs. **Results:** Of the total swabs ($n = 103$), the most prevalent bacteria in the samples was *Klebsiella pneumoniae* (41.7%; $n = 43$) and with positive vigilance culture 22 patients (21.4%) were identified with *Acinetobacter baumannii*. There was no difference in the percentage of positive culture according to gender (50.0% for men and 50.0% for women); the average age of colonized patients was 60.8 ± 20.5 years; the main colonization site was the oropharynx (37.3%); and lethality was 59.1% ($n = 13/22$), whose patients had an average age of 70.1 ± 14.6 years and, for survivors, 45.6 ± 20.3 years. **Discussion:** The data obtained in the research correlate with the data presented in the literature. *Acinetobacter baumannii* is one of the pathogens most involved in infections in hospitals, especially in ICU. **Conclusion:** *Acinetobacter baumannii* is the second most prevalent agent in colonization of patients, especially the elderly, and of high mortality in the ICU of the Hospital das Clínicas de Teresópolis.

INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* envolve vários cocobacilos nosocomiais gram-negativos que são importantes agentes patogênicos bacterianos responsáveis por cerca de 2-10% de todas as infecções hospitalares^{1,2}. Devido sua capacidade de resistir a antibióticos e processos de esterilização, bactérias desse gênero podem levar ao desenvolvimento de infecções oportunistas e surtos epidêmicos em ambiente clínico¹⁻³.

Entre as espécies comumente encontradas em hospitais a *Acinetobacter*

baumannii, *Acinetobacter nosocomialis* e *Acinetobacter pittii* são as mais frequentes¹. A *Acinetobacter baumannii* (AB) é classificada pela Infectious Diseases Society of America como um dos seis microrganismos multirresistentes (MDR) mais importantes em hospitais em todo o mundo, sendo encontrada quase exclusivamente em ambiente hospitalar, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI) ^{2,3}.

Espécies de *Acinetobacter* podem ser encontradas na pele dos profissionais de saúde e se multiplicam em objetos e equipamentos hospitalares, sobrevivendo em superfícies secas por mais de 25 dias, o que explica sua maior patogenicidade entre pacientes hospitalizados, em comparação com outras bactérias gram-negativas que possuem taxa de sobrevivência menor ⁴. As infecções por *A. baumannii* ocorrem principalmente em quatro populações de pacientes: (1) infecções adquiridas por pacientes em UTIs; (2) infecções associadas à assistência à saúde adquiridas fora do ambiente da UTI; (3) infecções em pacientes traumatizados; e (4) infecções adquiridas na comunidade, principalmente pneumonia, bacteremia, celulite e meningite, que geralmente afetam pacientes com comorbidades ⁵.

Alguns estudos não consideram *A. baumannii* como um patógeno altamente virulento, uma vez que dados epidemiológicos evidenciam que existem grupos de risco, tais como pacientes gravemente doentes em unidades de terapia intensiva, submetidos a tratamento invasivo, ou em pacientes expostos a antibióticos de amplo espectro ⁶. Contudo, ainda não está totalmente elucidado o que torna esses pacientes mais vulneráveis a infecção por essa bactéria ⁷.

Estudos com animais e experimentos *in vitro* analisaram as interações do hospedeiro com a *A. baumannii*, e verificaram que a resposta imune se inicia por meio da sinalização de Toll-like receptor 4 (TLR-4), componente do sistema imunológico inato. Eles são receptores de reconhecimento de padrões, que se ligam a estruturas moleculares, especificamente lipopolissacarídeo bacteriano, juntamente com vários outros componentes de patógenos, reconhecendo os microrganismos e iniciando uma resposta imune imediata, seguida de uma resposta imune adaptativa duradoura. A sua ativação promove a síntese de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas co-estimuladoras durante situações anormais, como danos teciduais. Contudo, a disfunção na atividade dos neutrófilos pode comprometer a resposta do hospedeiro à infecção causada por este organismo^{7,8}.

Tem sido identificado aumento no número de surtos de infecção hospitalares causados por *A. baumannii*, em diferentes países. A disseminação hospitalar está

associada a resistência da bactéria a múltiplos agentes bactericidas, sendo esse o principal impacto clínico da infecção pelo patógeno³. A resistência bacteriana pode ser atribuída a vários fatores, como: (1) a capacidade de formação de biofilmes e resistência à dessecação em superfícies abióticas (ou seja, dispositivos médicos e superfícies ambientais); (2) sua capacidade de aderir, colonizar e invadir células epiteliais humanas; (3) seu mecanismos de resistência a antibióticos; e (4) sua capacidade de adquirir material genético inter-bacteriano promovendo sua própria sobrevivência contra antibióticos⁹. Em consequência desses mecanismos, as cepas de *A. baumannii* tem se tornado cada vez mais resistentes a grande variedade de antibióticos (β -lactâmicos de amplo espectro, carbapenêmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas)¹⁰. A resistência bacteriana à certos antibióticos vem aumentando progressivamente desde a década de 1970, quando a maioria das cepas era sensível aos fármacos comumente usados³. Em 2007, até 70% dos microrganismos patogênicos eram resistentes a múltiplas drogas (MDR), incluindo resistência a carbapenêmicos, que já foram considerados os principais medicamentos contra infecções por *A. baumannii* MDR^{2,11}. O uso inadequado desses fármacos é frequente, muitas vezes devido a prescrições incorretas, o que levou a taxas aumentadas de resistência a múltiplos fármacos em hospitais^{12,13}. Esses fatos são alarmantes no campo das doenças infecciosas, gerando implicações para a saúde pública como encargos econômicos substanciais^{14,15}.

OBJETIVO

Avaliar a prevalência e o perfil microbiológico das infecções hospitalares na UTI do Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCTCO), com enfoque a infecções por *Acinetobacter baumannii*, bem como a evolução clínica dos pacientes colonizados.

HIPÓTESE

A colonização por *A. baumannii* é a mais frequente na UTI do HCTCO quando comparado a outros tipos de germes.

MATERIAL E MÉTODOS

O sistema informatizado da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) forneceu planilha com 457 dados (01/01/2018 a 01/01/2019), sendo 77 referentes a pacientes do Centro de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCTCO).

Dados foram filtrados para microrganismos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, e *Klebsiella*

pneumoniae), sítio de colonização (nasal, retal e de orofaringe, sendo possível que em um mesmo paciente tenha sido colhido swab de diferentes sítios de colonização), idade, sexo, período de internação hospitalar e letalidade, utilizando-se as informações de 22 prontuários médicos de pacientes que apresentaram cultura de vigilância positiva para *A. baumannii*.

Para confecção do presente estudo foi feita revisão de literatura nas bases de dados PUBMED e LILACs indexando as seguintes palavras-chave: acinetobacter, infecções cruzadas (cross infection), microbiologia (microbiology), virulência (virulence). Do total de 109 artigos encontrados na internet, foram selecionados 92 entre os anos de 2000 e 2018. Excluindo aqueles de acesso restrito, restaram 37 nas línguas inglesa ou espanhola e foram utilizados 15 como base nas discussões desse trabalho.

A pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Teresópolis em 06 de maio de 2019.

RESULTADOS

Com base nas informações do banco com 457 dados totais e a partir dos exames bacteriológicos realizados nos laboratórios do HCT, realizou-se recursos de filtragem do Excel (Microsoft Office), selecionando-se 77 pacientes internados na UTI. As culturas de vigilância foram positivas para *Escherichia coli* (n=10), *Pseudomonas aeruginosa* (n=13), *Staphylococcus aureus* (n=15), *Acinetobacter baumannii* (n=22) e *Klebsiella pneumoniae* (n=43) (Fig. 1).

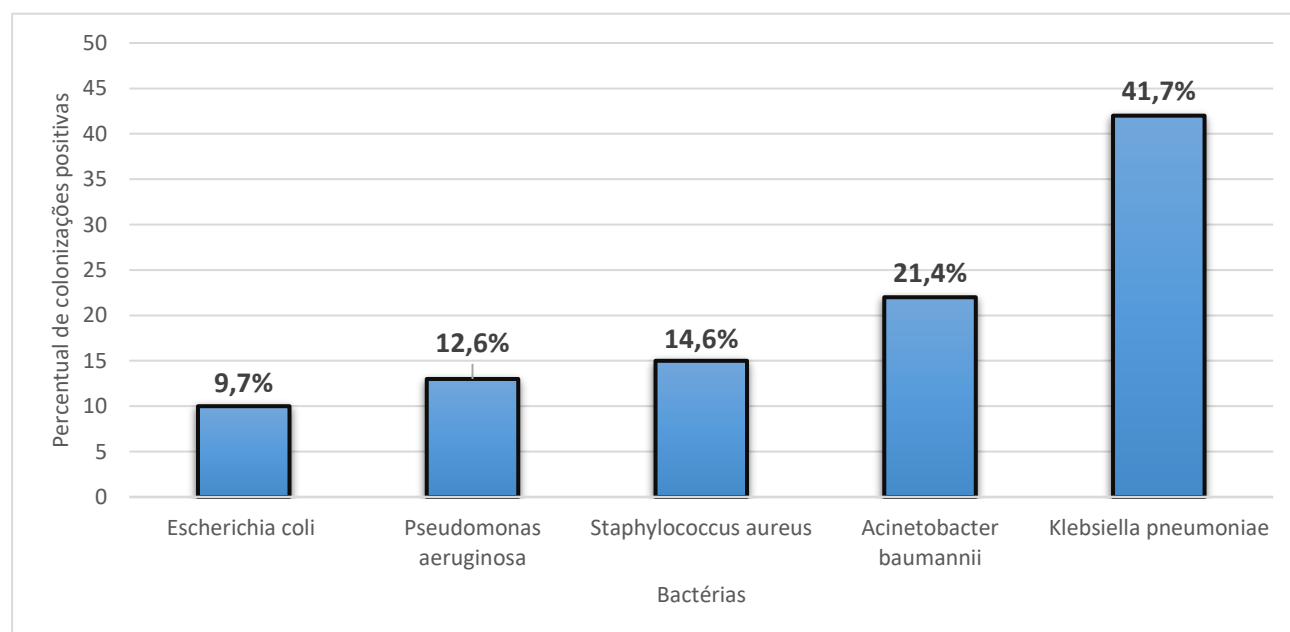


Figura 1 – Percentuais de colonizações positivas para diferentes bactérias, em pacientes do Centro de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis, de janeiro de 2018 a janeiro de 2019.

Foram considerados como espécimes de material para cultura swab de orofaringe, nasal e retal. Dos pacientes colonizados positivamente por *A. baumannii*, o sítio de coleta de amostras mais prevalente para a bactéria foi a orofaringe seguido do nasal e retal, totalizando 20, 5 e 1 pacientes, respectivamente. (Fig 2).

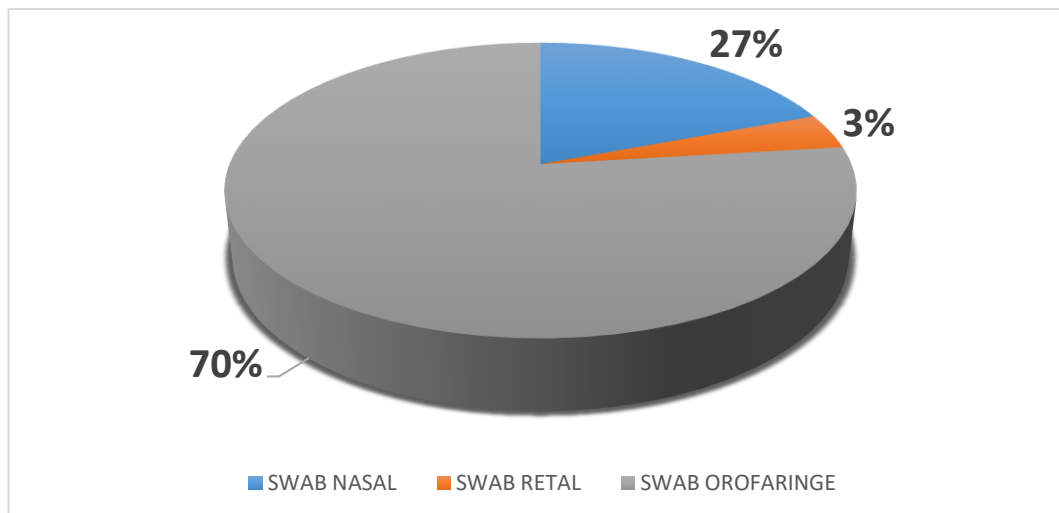


Figura 2 – Distribuição percentual de colonizações positivas para *A. baumannii* em swabs nasais, retais e da orofaringe de pacientes do Centro de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis, de janeiro de 2018 a janeiro de 2019.

Do total de 77 pacientes analisados, 28,6% (n=22) foram considerados casos de colonização positiva pelo *A. baumannii*. Esses pacientes apresentavam idade média de $60,8 \pm 20,5$ anos e 50% (n=11) deles eram do sexo masculino. Como causas da internação dos pacientes na UTI teve-se: 14 (63,6%) emergências clínicas variadas, 6 (27,2%) pós-operatórios e 2 (9,0%) traumas por consequência de acidentes.

A média de dias totais de internação hospitalar dos pacientes acompanhados foi de $26,6 \pm 14,8$ dias e de permanência na UTI foi de $20,0 \pm 13,4$ dias. Já a média de dias entre a admissão hospitalar até a detecção de cultura positiva para o *A. baumannii* foi de $12,2 \pm 9,6$ dias e, após a detecção da cultura até a saída do paciente por alta ou óbito, foi de $7,8 \pm 11,2$ dias. Do total de pacientes, 13 (59,1%) vieram a óbito, com idade média de $70,1 \pm 14,6$ anos e, para os sobreviventes, de $45,6 \pm 20,3$ anos.

DISCUSSÕES

De acordo com os resultados do estudo, foi possível verificar a relevância do número de colonizações dos pacientes na UTI do HCTCO pelo *A. baumannii*, que representou 28,6% das colonizações. Esse achado é superior aos de literatura que, na década de 80, foi reportado que as bactérias do gênero *Acinetobacter* representavam 9,0% das infecções nosocomiais de pacientes das UTI, sendo que a maioria dessas colonizações, assim como no presente estudo, evidenciou a prevalência do trato

respiratório (swabs positivos da orofaringe; $n=70,0\%$)^{16,11}. A espécie *A. baumannii* é a mais envolvida nas infecções em humanos dentro do ambiente hospitalar, podendo causar doença de leve a grave intensidade, ou até mesmo ser fatal, sendo essa gravidade dependente do local de instalação e da susceptibilidade do paciente à infecção¹⁶.

A partir do estudo foi possível verificar que a colonização dos pacientes está diretamente associada a longos períodos de internação hospitalar, idade avançada, independente do sexo do paciente. Na Agência de Proteção à Saúde na Inglaterra, foi constatado que pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* geralmente possuíam em média 50 anos de idade, a maioria era do sexo masculino, 5% estavam internados em enfermarias gerais, e 54% em UTIs^{2,16}. Contudo, estudos têm mostrado que algumas bactérias adquiridas na UTI estão sendo transferidas para a enfermaria, sugerindo que essas unidades já podem ser agora consideradas como reservatórios primários¹⁴.

Dados epidemiológicos demonstram que a *A. baumannii* entra facilmente em contato com o organismo por meio de feridas abertas, cateteres intravasculares e ventiladores mecânicos². Fatores de risco como, grandes cirurgias e traumas, queimaduras, hospitalização prévia, internação em UTI, ventilação mecânica, e uso de dispositivos externos levam a diferentes tipos de infecção, estando associada a alta morbidade e mortalidade de 58%^{3,9}.

A taxa de mortalidade relacionada às infecções por esse patógeno varia, em média, de 8% a 35%, de acordo com a cepa e o tipo de infecção, o que corrobora os dados do presente estudo, que evidenciou 59,1% de óbito dos pacientes². O prognóstico de pacientes que desenvolvem infecções hospitalares na UTI é ruim e as taxas de mortalidade são maiores se envolverem organismos MDR¹¹.

Esse patógeno alcançou condição de “agente patogênico humano altamente bem-sucedido” no sistema de saúde, uma vez que essa bactéria é perfeitamente adaptada para resistir aos mais variados antibióticos e desinfetantes, utilizar de dispositivos invasivos de suporte à vida para causar doenças em indivíduos já comprometidos e residir na pele de profissionais de saúde, entrando assim em contato com os pacientes, contaminando-os⁷.

CONCLUSÃO

Nesses estudos foram detectados elevados índices de colonização por *A. baumannii* na UTI do HCTCO, concluindo-se que a *A. baumannii* é o segundo agente mais prevalente nas colonizações de pacientes. Esse microorganismo é um dos agentes

patogênicos mais envolvidos nas infecções em ambiente hospitalar, principalmente quando acomete pacientes que possuem doenças graves, prévias, que levaram a sua internação. Na maioria dos casos, os pacientes colonizados possuem um histórico de internação por longo período de tempo, além de terem sido submetidos a procedimentos invasivos, sendo o trato respiratório o sítio de colonização mais frequente. Os pacientes colonizados estão na maioria dos casos na quinta década de vida e essa colonização leva a um agravo significativo na saúde desses pacientes, o que reflete no alto índice de letalidade encontrado no estudo.

Em 2017- 2018 houve um surto de colonização hospitalar por *Acinetobacter baumannii* no HCTCO, patógeno não prevalente em infecções anteriores a esse período. Para contenção desse aumento significativo no número de colonizações de pacientes internados na UTI, foi necessário uma vigilância permanente por parte da CCIH do hospital, sendo feita otimização do processo de capacitação quanto a lavagem das mãos dos profissionais, capacitação do serviço de higienização quando a importância da limpeza do ambiente, além de auditorias para apresentação e discussão sobre a necessidade dessas medidas no combate a colonização dos pacientes. Além disso, foi feito o acompanhamento dos casos e tabulação dos dados para controle das infecções. Os resultados das medidas descritas acima foram satisfatórios para prevenção e combate das infecções.

Estes fatos apontam para a necessidade de intensificação das medidas de prevenção e controle desses agentes nas unidades de saúde, bem como de ações educativas.

AGRADECIMENTOS

A Raquel Coelho de Oliveira, chefe da equipe da CCIH, pela compreensão e incentivo para conclusão deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Weber BS, Harding CN, Feldman MF. Pathogenic *Acinetobacter*: from the Cell Surface to Infinity and Beyond. J Bacteriol. 2016 Mar 15; 198(6): 880–887.
2. Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. Pathogens and Disease, Volume 71, Issue 3, 1 August 2014, Pages 292–301.
3. Visca P, Seifert H, Towner KJ. *Acinetobacter* infection – an emerging threat to human health. IUBMB Life. December 2011. Volume 63, Issue 12. Pages 1048-1054
4. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. Rev Chil Infect 2005; 22 (4): 298-320.

5. Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 13, Issue 2, February 2007, Pages 117-119.
6. Huang H, Chen B, Liu G, Ran J, Lian X, Huang X, Wang N, Huang Z. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 11.
7. Perez F, Endimiani A, Bonomo RA. Why are we afraid of *Acinetobacter baumannii*? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Jun; 6(3): 269–271.
8. Vaure Céline, Liu Yuanqing. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. 2014
9. Cerqueira GM, Peleg AY. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *IUBMB Life*. December 2011. Volume 63, Issue 12. Pages 1055-1060.
10. Zarrilli R, Casillo R, Di Popolo A, Tripodi MF, Bagattini M, Cuccurullo S, Crivaro V, Ragone E, Mattei A, Galdieri N, Triassi M, Utili R. Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Italy. May 2007 Volume 13, Issue 5, Pages 481–489
11. Troyano AR, Sibila O. The respiratory threat posed by multidrug resistant Gram-negative bacteria. Invited Review Series: Respiratory Infections in the Asia-Pacific Region. 2017. Volume 22. Pages 1288-1299.
12. Axente C, Licker M, Moldovan R, Hogeia E, Muntean D, Horhat F, Bedreag O, Sandesc D, Papurica M, Dugaesescu D, Voicu M, and Baditoiu L. Antimicrobial consumption, costs and resistance patterns: a two-year prospective study in a Romanian intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 358
13. Cheon S, Kim M, Yun S, Moon JY, Kim YS. Controlling endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units using antimicrobial stewardship and infection control. *Korean J Intern Med*. 2016 Mar; 31(2): 367–374.
14. Villar M, Cano ME, Gato E, Montero JG, Cisneros JM, Alegría CR, Cuenca FF, Martínez LM, Vila J, Pascual A, Tomás M, Bou G, and Jesús Baño JR. Epidemiologic and Clinical Impact of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Jul; 93(5): 202-210.
15. Chusri S, Chongsuvivatwong V, Rivera JI, Silpapojakul K, Singkhamanan K, McNeil E, Doi Y. Clinical Outcomes of Hospital-Acquired Infection with *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul; 58(7): 4172–4179.
16. Guillou M. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 11, Issue 11, November 2005, Pages 868-873

CONTUSÃO PULMONAR NO TRAUMA TORÁCICO COM TÓRAX INSTÁVEL

PULMONARY CONTUSION IN THE THORACIC TRAUMA WITH FLAIL CHEST

Nathalia C. C. Oliveira¹; Luís Cláudio S. Motta²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Trauma Torácico; Contusão pulmonar; Tórax instável
Keywords: Thoracic Trauma; Pulmonary contusion; Flail chest

RESUMO

Introdução: O trauma torácico pode ser classificado em aberto ou fechado com mortalidade entre 20 a 25%. O tórax instável é a fratura de 3 ou mais costelas em dois ou mais pontos levando a um movimento respiratório paradoxal. A contusão pulmonar está associada as lesões de parede torácica sendo causada por impacto direto e por forças de desaceleração e rotação. No trauma torácico podem ocorrer lesões associadas, e entre elas as mais comuns são o tórax instável e a contusão pulmonar. **Objetivos:** Expor e correlacionar o tórax instável a contusão pulmonar no ambiente da emergência no trauma. **Métodos:** Foram utilizadas para a revisão bibliográfica materiais encontrados em bancos de dados indexados como: LILACS, SCIELO, MEDLINE e PUBMED selecionados 20 artigos que vão do período entre 2000 e 2017. **Resultados e Discussão:** a contusão pulmonar nem sempre vem em associação com o tórax instável, mas quando o número de fraturas é maior que quatro costelas as chances de contusão são maiores, assim como as chances de complicações. **Conclusão:** a contusão pulmonar e o tórax instável podem vir associados a partir de um mesmo momento traumático e quando associados pioram o prognóstico do paciente.

ABSTRACT

Background: Thoracic trauma can be classified as open or closed, with mortality between 20 and 25%. The flail chest is a fracture of three or more ribs at two or more points leading to a paradoxical respiratory movement. Pulmonary contusion is associated with a thoracic wall injury due to direct impact and deceleration and rotation forces. In cases of chest trauma is possible to have aggregated lesions, the most common are flail chest and lung contusion. **Objectives:** To expose and correlate the flail chest and lung

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

² Docente do curso de graduação de Medicina do UNIFESO

contusion to trauma in the emergency environment. **Methods:** Databases such as: LILACS, SciELO, MEDLINE and PubMed, were used to select 20 articles written between 2000 and 2017. **Results and Discussion:** Pulmonary contusion is not always associated with a flail chest, but when the number of fractures is higher than four ribs, the chances of injury are greater, as are the chances of complications. **Conclusion:** Pulmonary contusion and flail chest may be associated with the same traumatic moment and when associated cause the patient's prognosis to get worst.

INTRODUÇÃO

O trauma é definido como qualquer acontecimento, seja ele acidental ou intencional causado por força externa que leve a lesões ou alterações de forma permanente ou não no organismo que possa ameaçar a vida¹. O trauma hoje é uma das principais causas de morte e invalidez no mundo, principalmente na população mais jovem, primeiras três décadas de vida². O trauma torácico é um grande problema de saúde moderno, com alta mortalidade, mesmo nos hospitais do centro de trauma³. Este tipo de trauma representa uma importante causa de morte que pode ser evitada e os principais atingidos são os homens entre 20 e 30 anos. Ele é causado em grande número por acidentes automobilísticos e ferimentos por armas de fogo e armas brancas, mudando a frequência de acordo com a região do corpo avaliada⁴.

Hoje, nos politraumatizados, o trauma torácico ocupa uma grande parte da parcela de sistemas acometidos⁵. No reconhecimento inicial do trauma é importante saber realizar a análise do mecanismo do trauma que permite determinar possíveis lesões a serem investigadas, ou seja, é possível julgar melhor, quais as chances de diferentes lesões a partir do cenário encontrado no atendimento inicial⁶.

A caixa torácica protege órgãos vitais tanto do sistema respiratório quanto do de circulação. Essas estruturas estão envolvidas na manutenção da oxigenação, ventilação e oferta de oxigênio e por isso, quando a lesão não é reconhecida de forma rápida a taxa de mortalidade se eleva. A hipóxia, acidose, hipercapnia e choque são resultados desse atraso no tratamento inicial⁷.

O trauma torácico pode ser dividido em dois tipos o aberto/penetrante ou fechado/contuso/não penetrante tendo por base a existência ou não de continuidade da cavidade torácica⁸. A contusão pulmonar é a principal causa de morte em trauma contuso, sendo o impacto direto seu maior causador, mas também pode ocorrer por forças de desaceleração e rotação. Quanto mais idoso o paciente maior a extensão da lesão. A fratura de costelas é uma das lesões mais frequentes no trauma torácico. As

fraturas de múltiplas costelas que levam ao tórax instável reduzem a capacidade do tórax em gerar pressão negativa e o pulmão por consequência ventila menos. A presença de tórax instável piora o prognóstico e é encontrada em 9% dos casos⁹.

OBJETIVOS

Objetivos primários:

Revisar a correlação do trauma de tórax com tórax instável à contusão pulmonar no ambiente da emergência no trauma. Já que hoje o número de casos de óbito por trauma aumentou em muito devido à violência urbana e imprudência no trânsito. De modo que, o enfoque principal foi dado à contusão pulmonar e tórax instável dentro de todas as lesões traumáticas

Objetivos secundários:

Reunir e discutir os artigos científicos que correlacionam tórax instável à contusão pulmonar.

Encontrar possíveis correlações entre o trauma de tórax e a contusão pulmonar.

MÉTODOS

Trata-se de uma investigação por revisão de literatura científica onde, foram utilizadas para a revisão, materiais encontrados em bancos de dados indexados como: LILACS, SCIELO, MEDLINE e PUBMED selecionados 20 artigos que vão do período entre 2000 e 2017, que evidenciavam tanto os conhecimentos sobre o trauma de forma generalizada quanto os mais específicos tratados aqui neste trabalho como a contusão pulmonar e o tórax instável que podem ocorrer de forma simultânea.

Foi encontrado um total de 918 artigos, sendo esses filtrados e gerando um total de 42. Os filtros utilizados foram: (I) ter a presença das palavras chaves (II) conter o assunto principal, (III) idioma português e inglês, (IV) disponibilidade da versão completa do artigo, (V) o artigo deve ser uma revisão sistemática.

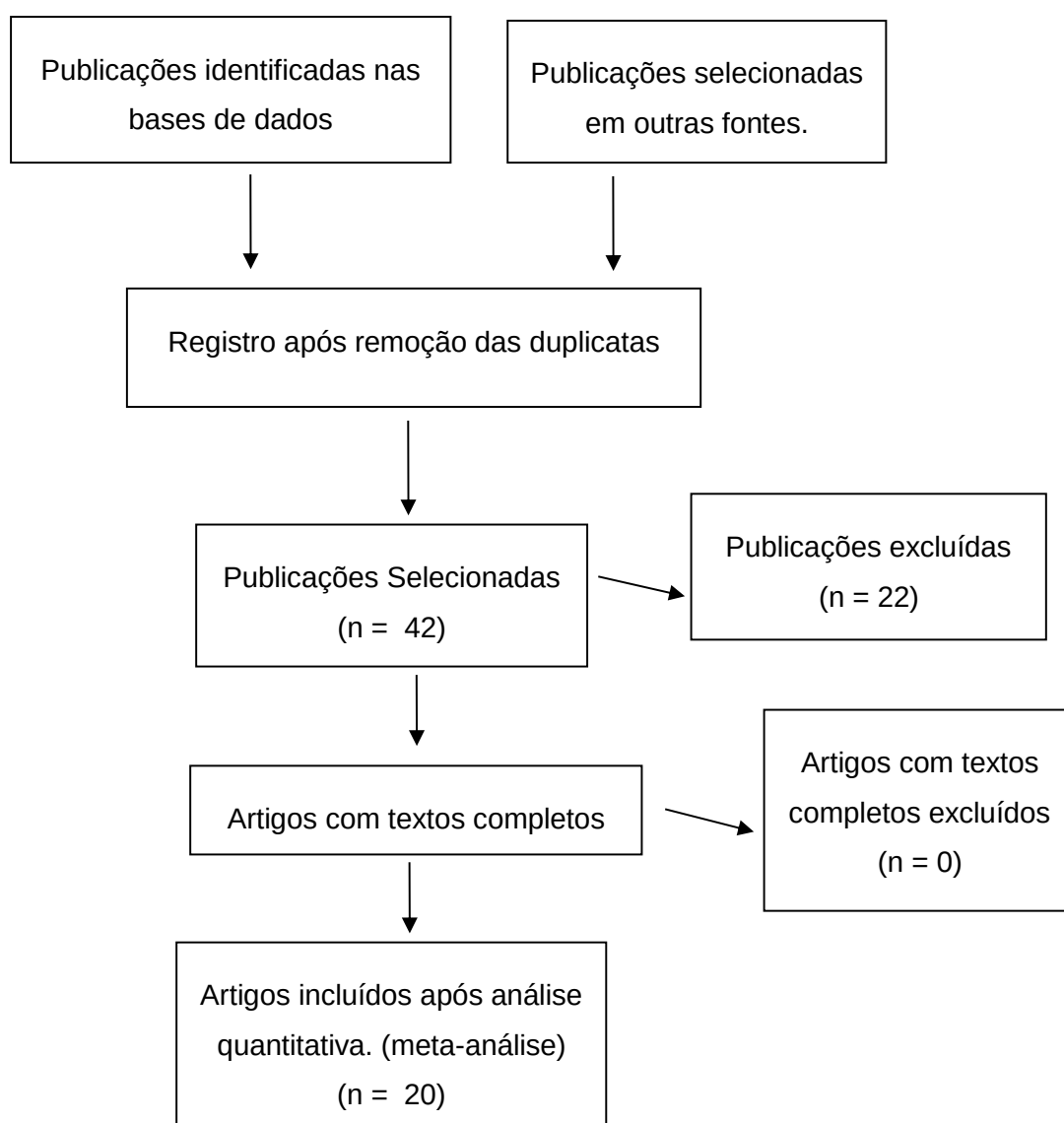
A partir dos filtros utilizados foram excluídos desta revisão sistemática 22 artigos por não abordarem adequadamente o tema.

A pré-seleção dos artigos foi feita através da leitura do título e do resumo dos artigos. E após essa pré-seleção, permaneceram no estudo 20 artigos, sendo que os mesmos foram lidos na íntegra

Foi tido como critério de inclusão aqueles cujas informações foram tidas como de grande relevância, publicados entre 2000 e 2017. Como critérios de exclusão, estipulou-se a retirada de artigos que apresentavam pouca ou nenhuma informação

relevante ou relacionada ao tema, ou que não expunham subsídios adicionais aos outros dados já selecionados.

A pesquisa foi realizada entre agosto e setembro de 2018. Às terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvida a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permitiu o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas na busca foram: Trauma torácico, Tórax instável, Contusão pulmonar.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Hoje o trauma ocupa o terceiro lugar de causa de morte no país e a primeira quando se leva em consideração a faixa etária até quarenta anos. Desses casos, 25% são causadas por traumatismo fechado e as lesões torácicas correspondem a 50%

delas. Mas sabe-se também que este tipo de trauma pode ser resolvido sem grandes procedimentos cirúrgicos, desde que seja feito de forma precoce¹⁰.

As lesões de tórax são classificadas em abertas ou fechadas dependendo da presença ou não de comunicação da cavidade torácica com o meio externo. O trauma torácico pode ainda ser grave o suficiente para ocasionar um a contusão pulmonar ou cardíaca. Acidentes automobilísticos e motociclísticos são as causas mais comuns de trauma fechado, seguido por atropelamento e quedas. Um trauma torácico pode ocasionar diferentes tipos de lesões e entre elas estão obstrução de vias aéreas, pneumotórax hipertensivo, tórax instável, tamponamento cardíaco, pneumotórax aberto e hemotórax maciço, sendo o hemotórax predominante em trauma contuso¹¹.

Quando o trauma torácico se associa a acometimento de outras partes a gravidade do quadro é pior. As áreas mais afetadas em ordem decrescente são lesões do parênquima pulmonar, lesões de parede, grandes vasos e cardíacas¹².

Trauma Torácico

Nos casos de politrauma, 25% das mortes decorrem de lesões na região torácica¹². As lesões penetrantes na maioria dos casos estruturas na periferia dos pulmões levando a hemotórax e pneumotórax. Já no trauma fechado a lesão pode ser ocasionada por golpe direto, com fratura de costelas, lesão por desaceleração com ruptura da aorta, contusão pulmonar ou cardíaca e lesão por esmagamento com ruptura de coração e diafragma¹³.

As fraturas dos arcos costais são comuns e quando existe comprometimento de um a dois arcos costais sem lesão pleural ou pulmonar o tratamento é ambulatorial. Com o avanço da idade as repercussões são mais graves¹⁴. Além do impacto agudo da lesão por fratura de costela, a dor a longo prazo, a incapacidade e a deformidade também ocorrem com frequência, mas o tratamento continua sendo apoio e analgesia na maioria dos casos¹⁵.

As lesões também podem ser divididas entre traumatismo da parede torácica (tórax instável), traumatismo pulmonar e pleural (contusão pulmonar, pneumotórax, hemotórax, quilotórax e acometimento de traqueia e brônquios), Traumatismo cardíaco (contusão miocárdica e tamponamento cardíaco), traumatismo da aorta e trauma do diafragma⁶.

Contusão Pulmonar

Esse tipo de lesão é decorrente na maioria das vezes por mecanismos que envolvem grande quantidade de energia. A contusão pulmonar é frequente e se

caracteriza por leão do parênquima pulmonar, hemorragia, edema do interstício e colapso de alvéolos, que no paciente levam a comprometimento da função respiratória por dano a estrutura pulmonar⁸. A contusão pulmonar, por sua vez, é a lesão identificada de forma mais comum¹⁶.

As contusões são caracterizadas por danos na vasculatura pulmonar e vazamento subsequente de sangue e plasma para o interstício e alvéolos seguido por infiltração maciça com células inflamatórias 24 horas depois do trauma¹⁷.

A apresentação clínica pode surgir logo após o trauma ou de forma mais tardia o que atrasa o diagnóstico e piora o prognóstico. Seus aspectos clínicos incluem dor torácica, dispneia (de intensidade variável), taquipneia, hemoptise, pieira, hipoxemia, ausculta pulmonar pode estar alterada, com diminuição do murmúrio vesicular do pulmão afetado ou presença de ruídos adventícios, tais como crepitações¹³. Os exames complementares como radiografia de tórax e tomografia são de extrema importância no diagnóstico, mas algumas alterações como a presença de opacificação, focal ou difusa, que se estende para além dos limites segmentares e/ou lobares do pulmão podem surgir até 4 horas após o trauma¹¹.

O tratamento vai depender da gravidade da lesão, em casos de lesão menor, um suporte ventilatório com suplementação de oxigênio e analgesia pode solucionar o problema. Casos em que ocorre hemorragia, a administração de fluidos feita de forma cautelosa está indicada. Casos graves com hipoxemia podem levar a necessidade e intubação orotraqueal ou até mesmo uma abordagem cirúrgica para corrigir lesões internas⁷.

Tórax Instável

Estruturas ósseas compõem o tórax e protegem os órgãos. Elas podem ser afetadas em traumatismos contusos e/ou eventos traumáticos de lesões penetrantes, esses em menor número. Esse tipo de lesão pode apresentar fratura s únicas ou múltiplas. Quando ocorrem de forma isolada as chances de atingir órgãos da cavidade torácica é menor. O contrário ocorre quando o número de costelas fraturadas é maior⁸.

Essas fraturas podem comprometer a ventilação por dor, defeito costal ou movimentação paradoxal da caixa torácica o que aumenta a chance de complicações pós-traumáticas¹⁸.

O tórax instável ocorre quando um segmento da parede torácica apresenta dissolução de continuidade com o restante da caixa torácica com fratura de dois ou mais arcos costais consecutivos e que cada um deles apresente fratura em pelo menos dois

pontos. Uma das consequências imediatas é a respiração paradoxal, a caixa torácica “encolhe” durante a inspiração e na expiração sofre abaulamento⁶.

Quando ocorre fratura das três primeiras costelas é potencialmente grave, no entanto as mais acometidas ficam entre a quarta e décima costela. A dor é um sintoma major e a palpação evidencia uma fragilidade com possível crepitação óssea. A hipoventilação gerada pela respiração paradoxal produz uma hipóxia grave e progressiva o que eleva a mortalidade nesses casos⁸.

Esse tipo de lesão deve ser reconhecido logo na abordagem inicial, ainda no local em que ocorreu o trauma. Hoje, o tratamento aceito pela comunidade científica, alia o tratamento de lesões adjacentes a uma otimização de mecanismos respiratórios com ventilação mecânica quando necessária, cinesioterapia e analgesia podendo ser feita inclusiva por via epidural. Em casos mais graves uma terapia cirúrgica para fixação de fraturas⁵.

Contusão Pulmonar Relacionada ao Tórax Instável

A contusão pulmonar, segundo estudos, é a principal causa de óbito em traumas contusos. Elas em muitos casos, estão relacionadas às lesões de parede torácica, como o tórax instável. Em pacientes idosos a chance de ocorrerem de forma simultânea é ainda maior devido a uma fragilidade óssea. Mas a severidade da contusão não está ligada a lesão produzida na parede⁹. Os pacientes mais jovens apresentam uma maior elasticidade das costelas e por isso podem apresentar uma contusão pulmonar sem fraturas de gradil costal⁸.

A presença de múltiplas fraturas ou a presença de “flailchest” deve elevar a suspeita de contusão pulmonar com tórax instável. A ausência de fraturas ósseas não exclui a contusão pulmonar particularmente em acidentes que levem a traumatismo fechados graves. Mesmo que geralmente o tórax instável venha acompanhado de uma contusão pulmonar e essa contusão pode interferir na oxigenação sanguínea. Na maioria das vezes é a contusão e não o seguimento flail a principal causa dos problemas respiratórios quando elas coexistem⁹.

Nesses casos é necessário logo que possível diagnosticar e iniciar o tratamento, já que nesses pacientes o prognóstico piora muito⁸. Quando existem mais de quatro costelas fraturadas a abordagem cirúrgica deve ser pensada para estabilizar e diminuir a respiração paradoxal e suas complicações¹³.

Com o advento da tomografia ficou mais precisa a definição de extensão e gravidade das lesões principalmente nas contusões pulmonares, avaliando tanto o

estado do parênquima como o das estruturas vasculares pulmonares. Mesmo assim, a radiografia de tórax não deve ser deixada de lado principalmente por sua capacidade de definir os locais de fratura no tórax instável¹⁹.

O trauma é a terceira causa de morte no mundo, segundo os estudos avaliados. Quando se compara os tipos de trauma, o torácico é o mais prevalente principalmente em casos automobilísticos, em que o choque e a energia dispensada é ainda maior²⁰.

De acordo com estudos a principal característica do tórax instável é a respiração paradoxal que torna inadequada a ventilação levando a uma limitação funcional pulmonar, logo quando se associa a contusão pulmonar, toda a fisiologia respiratória se altera, piorando o quadro do paciente¹⁰.

Foram avaliados 20 artigos a partir da busca em bases de dados científico, e todos eles tratavam exclusivamente dos tipos de trauma torácico, evidenciaram que a contusão pulmonar nem sempre vem em associação ao tórax instável, mas quando o número de fraturas é maior que quatro costelas as chances de contusão é maior, assim como as chances de complicações.

Segundo Fontelles et al, a idade também interfere nas chances de contusão pulmonar associado a tórax instável, de acordo com ele quanto mais jovem, maior a elasticidade da caixa torácica e com isso a possibilidade de fratura diminui. O contrário ocorre com os idosos, principalmente aqueles com doenças ósseas prévias que a tornam passíveis de fratura pelo impacto¹⁰.

A maior parte dos estudos também deixou clara a necessidade de um diagnóstico e tratamento precoce para uma melhor resolução do quadro. E isso se inicia logo no primeiro contato do profissional de saúde com o paciente ainda no local onde ocorreu o trauma^{3,5,6,8,15-17}.

CONCLUSÃO

A partir da busca em artigos e periódicos para esclarecimento do assunto abordado, foi possível concluir que o trauma hoje é a maior causa de morte entre os jovens, entre 20 e 30 anos. Seja ele por acidentes automobilísticos, quedas ou lesão por arma branca ou de fogo. A violência urbana acabou elevando esses números e tornando necessário um maior conhecimento dos profissionais de saúde que devem estar bem preparados tanto para o primeiro atendimento ainda no local, diagnóstico precoce e capacidade de avaliação e possível tratamento. Quando essas etapas são feitas de forma adequada, a chance de morte diminui muito e as sequelas também. O trauma torácico está entre os mais prevalentes, podendo ser classificados como abertos ou

fechados. Nesta pesquisa, o foco fora os casos em que coexistem dois tipos de trauma torácico, a contusão pulmonar (geralmente resultado de uma força de desaceleração) e o tórax instável decorrente de força direta sobre o tórax que leva a fratura de duas ou mais costelas consecutivas em que exista pelo menos dois focos de fratura em cada uma delas levando a uma descontinuação da caixa torácica e respiração paradoxal. A alteração da biomecânica torácica já altera a função pulmonar por diminuição da capacidade ventilatória, causada por instabilidade do tórax e dor, mas quando associada à contusão pulmonar, esse quadro pode se tornar fatal, aumentando a morbimortalidade do paciente, tendo em vista que a contusão pulmonar é a principal causa de óbito em trauma torácicos contusos. A partir disto, foi possível concluir que, embora não estejam sempre associados, quando esses dois tipos de lesão coexistem, o prognóstico do paciente piora e as chances de complicações como hemotórax, síndrome do desconforto respiratório aguda, insuficiência respiratória, dentre outros, se elevam. O número de costelas fraturadas, a instabilidade hemodinâmica e respiratória, são os fatores que alteram a forma de abordagem terapêutica do paciente que tende a ser mais agressiva.

REFERÊNCIAS

1. Trindade VML, Lopes SCL, Bernardelli FG, Sandre L. Manobra de recrutamento alveolar na contusão pulmonar. Relato de caso e revisão da literatura. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2009; 21(1):104-108.
2. Lara S. Assistência fisioterapêutica à pacientes politraumatizados, internados na unidade de terapia intensiva (uti), do hospital nossa senhora da conceição (hnsc) em Tubarão – SC, no ano de 2004, decorrentes de acidentes de trânsito. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel Parcial de Fisioterapia) – Universidade do sul de Santa Catarina; 2005.
3. Lugo WV, Alejandra SC, Armas HÁ, Gareinca GF, Gomez GM. Chest Trauma: An Overview. J Anesth Crit Care Open Access 2015; 3(1).
4. Júnior BAC, Botelho BA, Linhares CA, Oliveira SM, Batista CL. Perfil dos pacientes vítimas de trauma torácico submetidos à drenagem de tórax. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões 2017; 44(1): 027-032.
5. Oliveira SHF. Eficácia do tratamento cirúrgico no tórax instável: revisão sistemática e metanálise. Tese (Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina de Botucatu; 2011.
6. Parreira GJ, Rondini ZG, Below C, Tanaka OG, Pelluchi NJ. Relação entre o mecanismo de trauma e lesões diagnosticadas em vítimas de trauma fechado. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 2017; 44(4): 340-347.
7. Horta LHH, Andrade SL, Bazalho JAT. Índice de óbitos em jovens causado por trauma de tórax devido acidente automobilístico. Revista Movimenta. 2014; 7(1): 660-668.
8. Pereira ASR. Traumatismos torácicos – Revisão. Dissertação (Mestrado No Âmbito Do Ciclo De Estudos Do Mestrado Integrado Em Medicina) – Faculdade de Medicina da

Universidade de Coimbra; 2015.

9. Fenili R, Alcocer MAJ, Cardonece CM. Traumatismo torácico-uma breve revisão. Arquivo Catarinense de Medicina. 2002; 31(1): 31-38.

10. Fontelles PMJ, Montovani M. Trauma torácico: fatores de risco de complicações pleuropulmonares pós-drenagem pleural fechada. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias. 2000; 27(6): 401-406.

11. Souza SV, Santos CA, Pereira VL. Perfil clínico-epidemiológico de vítimas de traumatismo torácico submetidas a tratamento cirúrgico em um hospital de referência. Scientia Medica (Porto Alegre) 2013; 23(2): 96-101.

12. Westphal LF, Lima CL, Netto LCJ, Silva SJ, Santos LV. Trauma torácico: análise de 124 pacientes submetidos à Toracotomia. Revista Colégio Brasileiro de Cirurgia. 2009; 36(6): 482-486.

13. Melo ASA, Moreira MBL, Marchiori G. Lesões traumáticas do parênquima pulmonar: Aspecto na tomografia computadorizada. Revista de radiologia brasileira. 2003; 36(3): 141-146.

14. Melo ASA, Moreira MBL, Pessoa CMF, Souza AS. Aspectos tomográficos do trauma torácico aberto: lesões por projéteis de arma de fogo e armas brancas. Revista de Radiologia Brasileira. 2017; 50(6): 372-377.

15. Pharaon SK, Marasco S, Mayberry J. Rib Fractures, Flail Chest, and Pulmonary Contusion. Curr Trauma Rep. 2015; 1:237-242.

16. Simon B, Ebert J, Bokhari F, Capellen J. Management of pulmonary contusion and flail chest: An Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73(5).

17. Holowaychuk DVM, Marks BVS, Hansen B. Pulmonary Contusion. Compendium's Standards of Care: Emergency and Critical Care Medicine. Department of Clinical Sciences, North Carolina State University, USA, V.8-10; 2006.

18. Monteiro AS, Addor G, Nigri HD. Pseudocisto pulmonar traumático. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2005; 31(1): 80-82.

19. Penholati MRR, Ellazar CG, Monteiro L, Oliveira RMM. Caso 12. Revista de Medicina de Minas Gerais 2013; 23(4): 544-546.

20. Addor G, Monteiro AS, Nigri HD, Judice FL, Franco BAC. Toracoplastia traumática: relato de caso. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2007;33(3): 351-354.

O DIFÍCIL DIAGNÓSTICO DE UM CASO DE PSITACOSE

DIAGNOSIS DIFFICULTIES OF A PSITTACOSIS CASE

Lorena R. Pontes¹, Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Ornitose, Psitacose, clamidiose
Keywords: Ornithosis, psittacosis, chlamydiosis

RESUMO

Introdução: Conhecida como psitacose, ornitose ou febre dos papagaios, o termo clamidiose é utilizado para denominar esta enfermidade nas aves e o termo psitacose nos seres humanos. A *Chlamydia* é uma bactéria gram-negativa e parasita intracelular obrigatório. A inalação de secreções contaminadas é a principal causa de transmissão. Os sintomas da ornitose costumam ser inespecíficos e variam em gravidade. O diagnóstico requer uma combinação de testes e associação com sinais clínicos e histórico e, muitas vezes, representa um desafio ao médico. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com Psitacose, uma doença rara e de difícil diagnóstico. **Métodos:** Foram elegidos 15 artigos das bases de dados nacionais e internacionais como Scielo, Pubmed e Lilacs. As informações foram colhidas através de entrevistas com o paciente e sua mulher, além de exames feitos durante todas as internações. **Relato de Caso:** Paciente do sexo masculino, 43 anos, com queixa de febre alta que não cessava com medicamento. Foi internado três vezes pelo mesmo sintoma e feitos exames para um possível diagnóstico. A doença foi diagnosticada após o exame para chlamydia psittaci IgM e IgG positivos. **Considerações finais:** O estudo propõe mostrar o quanto a doença é rara e de difícil diagnóstico, visto que o paciente só teve seu diagnóstico depois de um ano com os sintomas.

ABSTRACT

Introduction: Known as psittacosis, ornithosis or parrot fever, the term chlamydiosis is currently used to describe this disease in birds and psittacosis, in humans. Chlamydia is a gram-negative bacteria and obligatory intracellular parasite. Inhalation of contaminated secretions is the main cause of transmission. The symptoms of ornithosis are usually

¹ Aluna do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO,

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

non-specific and with different levels of severity. The diagnosis requires tests associated with clinical signs and history being, frequently, a challenge to the physician. **Objectives:** To report a case of a patient with psittacosis, a rare disease and difficult to diagnose. **Method:** Fifteen articles were selected from national and international databases such as SciELO, PubMed and DATASUS. The information was collected through interviews with the patient and his wife, as well as clinical exams made during his hospitalization. **Case report:** A 43-year-old male patient complaining about high fever that did not decrease with medication. He was attended in the emergency room three times with the same symptom without a specific diagnostic. Only after an immuno-test had been performed and shown a positive result for IgM and IgG chlamydia psittaci the diagnosis was confirmed. **Final considerations:** The aim of the study was to show how rare and difficult the diagnosis is. In this case, the patient had his diagnosis done only one year after the beginning of the symptoms.

INTRODUÇÃO

Conhecida como psitacose, ornitose ou febre dos papagaios, o termo clamidiose, é atualmente, utilizado para denominar a enfermidadenas aves e psitacose, nos seres humanos¹.

Em 1893, Morange descreveu um agente infeccioso que era transmitido por papagaios e que causava em humanos umainfecção no trato respiratório semelhante à gripe. A doença foi denominada de psitacose, da palavra grega *psittacus*, papagaio. O microorganismo foi identificado em 1930 e, posteriormente, incluído no gênero *Chlamydia* e na espécie *Chlamydiapsittaci*².

Zoonoses estão disseminadas globalmente com prevalências variáveis de acordo com fatores ambientais e sócio-econômico-culturais ³.

A *Chlamydia* é uma bactéria gram-negativa e parasita intracelular obrigatóriasendo descrita em três espécies: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia psittaci*⁴. A inalação de secreções contaminadas é a principal causa de transmissão⁵.

Os indivíduos que mantêm contato direto com aves e animais são os mais acometidos, a exemplo de trabalhadores em abatedouros de aves, lojas de animais ou proprietários de pássaros e outros animais domésticos, o que dá um caráter de doença ocupacional nessas situações⁶.

A bactéria pode permanecer viável durante longo período em secreções secas de animais, ou por vários dias em água à temperatura ambiente⁷.

Os sintomas da ornitose costumam ser inespecíficos e variam em gravidade⁸.

Em aves, produz uma infecção de caráter sistêmico, incluindo alterações como enterite, conjuntivite, aerossaculite, hepatoesplenomegalia e pneumonia⁹.

A introdução mais frequente de animais selvagens (psitacídeos) em ambiente doméstico, também contribuiu para o risco aumentado de infecção da doença¹⁰.

Poucos casos da infecção humana têm sido assinalados, embora o Brasil seja um país conhecido com o um dos maiores criadouros de psitacídeos do mundo. O primeiro caso de Psitacose humana foi assinalado por Cláudio de Souza, em 1904, em São Paulo, que entretanto, não conseguiu comprovar em definitivo a etiologia da doença por ele descrita¹¹.

Devido ao seu diagnóstico definitivo ser difícil, a clamidiose possui prevalência subestimada em virtude da complexa fisiopatologia da infecção por *Chlamydophila psittaci*. O diagnóstico requer uma combinação de testes e associação com sinais clínicos e histórico e, muitas vezes, representa um desafio ao médico⁵.

OBJETIVO

Apresentar a raridade da doença psitacose em humanos e seu difícil diagnóstico diante do quadro apresentado pelo paciente.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) com os seguintes descritores: Ornitose, Psitacose, clamidiose.

A partir dessas descrições foram encontrados 866 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, de modo a encaixar nos filtros propostos. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 15 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

Dados do relato de caso foram obtidos através de entrevista com paciente e esposa, além de exames que se encontravam em poder do paciente.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, negro, 43 anos, casado, marceneiro, natural e residente da região serrana, há um ano e meio foi à UPA com queixa de dor no corpo e febre alta (em torno de 39°), onde foi diagnosticado amigdalite e tratado com amoxicilina e clavulanato por sete dias.

Após oito dias teve piora do quadro e retornou à UPA e diagnosticado novamente com amigdalite e tratado com ciprofloxacina, mantendo depois do tratamento a dor no corpo e febre alta. Voltou novamente à unidade de pronto atendimento e realizou alguns exames.

RESULTADO		RESULTADO	
LEUCÓCITOS	30.600 p/mm ³	UREIA	20 mg/dl
BASÓFILOS	0 %	CREATININA	0.8 mg/dl
EOSINÓFILO	4%	SÓDIO	135 mEq/L
MIELÓCITO	0%	POTÁSSIO	57 mEq/L
METAMIELÓCITO	0%	PROTEÍNA C REATIVA	192 mg/L
BASTÃO	14%	VHS	90 mm
SEGMENTADO	69%	CPK	78 U/L
LINFÓCITO	9%	TGO	50 U/L
MONÓCITO	4%	TGP	75 U/L
HEMÁCIAS	4.07 mm ³	FOSFATASE ALCALINA	405 U/L
HEMOGLOBINA	12.4 g%	GAMA GT	380 U/L
HEMATÓCRITO	34.7%	BILIRRUBINA DIRETA	0.3
VCM	85.3 fL	BILIRRUBINA INDIRETA	0.3
HCM	30.4 pg	AMILASE	47 U/L
CHCM	35.6%	LIPASE	18 U/L
RDW	12.3%		
PLAQUETAS	369.000		

Fonte: próprio autor

Com os resultados, o paciente foi encaminhado ao hospital da cidade, onde ficou internado por um mês e 14 dias, internado no dia há dois anos. No local, foram feitos exames para descartar patologias como câncer, leucemia e lúpus.

EXAMES	LAUDO
TC de abdome e pelve	Sem alterações
USG do joelho direito	Derrame articular +/4+ e irregularidades na superfície articular (condropatia inicial a moderada)
RX de Tórax	Velamento nos seios costofrênicos, silhueta cardíaca normal, aorta de calibre normal e hilos pulmonares sem alterações
Ecodopplercardiograma	Ventrículo esquerdo com função sistólica global e segmentar preservadas em repouso, mas com sinais de disfunção diastólica, valvas cardíacas com aspectos morfofuncionais normais e mínimo refluxo transvalvar mitral ao color doppler (padrão fisiológico).
Imunofenotipagem Leucocitária	Imunofenotipagem não revelou populações com imunofenotipo anômalo na amostra analisada.

Histopatológico, biópsia simples de medula óssea	Os achados são compatíveis com alterações reativas da medula óssea.
Cultura para germes comuns e hemocultura	Ausência de crescimento bacteriano.
Bacterioscopia de gram	Não visualizada flora microbiana
Hepatite A	IgM não reagente
Leptospirose	IgM e IgG não reagentes
Dengue	IgM não reagente
AntiHbC	IgM não reagente
Hepatite C	IgM não reagente
Fator Antinuclear	Não reagente
AntiDna	Ativo, auto anticorpo não reagente
AntiCardiolipina	IgM e IgG não reagentes

	22/04	24/04	27/04	04/05	12/05
ERITOGAMA					
Hemácias (u ³)	4,12	3,96	4,22	4,13	3,83
Hemoglobina(g/dl)	12,4	11,5	12,7	12,4	11,2
Hematócrito (%)	35	34	37	36	33
VCM (fL)	84,95	85,86	87,68	87,17	86,16
HCM (pg)	30,1	29,04	30,09	29,78	29,24
CHCM (g/dL)	35,43	33,82	34,32	34,17	33,94
RDW (%)	12,4	12,4	12,4	12,4	12,4
LEUCOGRAMA					
Leucócitos (/mm ³)	25.230	16.230	20.850	18.900	15.500
Basófilos(/mm ³)	0	0	0	0	0
Eosinófilos (/mm ³)	252	162	209	189	310
Neutrófilos (/mm ³)	21.446	13.633	17.306	15.309	12.555
Bastonetes (/mm ³)	1.262	649	1.043	945	620
Segmentados(/mm ³)	20.184	12.984	16.263	14.364	11.935
Linfócitos (/mm ³)	2.523	1.623	2.502	2.457	1.705
Monócitos (/mm ³)	1.009	812	834	945	930
PLAQUETAS					
Plaquetas	370.000	363.000	505.000	506.000	452.000
VPM	9.9	9.7	9.8	9.6	9.9

Fonte: próprio autor

RESULTADOS	22/04	24/04	27/04	04/05
VHS	90	-	65	84
PROTEÍNA C REATIVA	22,63	22,39	14,41	14,55
CREATININA	0,58	0,49	-	0,58
UREIA	27,4	31,5	-	25
POTÁSSIO	0,49	0,48	-	5,1
SÓDIO	135,2	139,4	-	136,7

Fonte: próprio autor

Durante a internação febre foi controlada com dipirona e os leucócitos diminuíram e teve alta no mês de agosto de 2017.

Após 2 semanas em casa voltou a ter febre alta (39°). Ficou internado mais 14 dias e após o controle da febre foi encaminhado ao hepatologista e posteriormente ao

reumatologista. Nesta investigação, a sorologia para *Chlamydia Psittaci* mostrou anticorpos IgM $> 1/12$ e IgG $> 1/64$, e diagnosticado psitacose. Foi medicado com Doxiciclina 100 mg, por 21 dias com melhora do quadro.

CHLAMYDIA PSITTACI- ANTICORPOS IGG $> 1/64$

Método: Imunofluorescência Indireta

Valores de Referência: Negativo: Título inferior a 1/64

CHAMYDIA PSITTACI- ANTICORPOS IGM $> 1/12$

Método: Imunofluorescência Indireta

Valores de Referência: Negativo: Título inferior a 1/12.

Paciente ficou em um bom estado geral após o tratamento, no entanto, um ano e nove meses depois começaram novamente os sintomas, principalmente a febre sem foco, além de tosse seca, secreções nasais e do no corpo. Foi solicitado alguns exames, como TC de crânio, TC computadorizada dos seios paranasais, TC computadorizada do abdome superior e pelve, Endoscopia Digestiva Alta, TC do Tórax, hemograma e novamente sorologia para Chamydia Psittaci.

EXAMES	LAUDO
TC dos Seios Paranasais (09/07/29)	Discreto espessamento mucoso dos seios maxilares, frontais e de forma um pouco mais evidente de células etmoidais bilaterais, com comprometimento das vias de drenagem fronto etmoidais. Septo Nasal desviado à esquerda com esporão ósseo em seu traço inferior que faz contato com as conchas nasais inferior e média.
TC de Crânio (09/07/19)	Sinusopatia etmoidal.
TC do abdome superior e pelve (10/06/19)	Pequeno baço acessório junto à borda esplênica posterior; discretas imagens hipodensas nos rins, menores que 7 mm, devendo corresponder a diminutos cistos.
EDA (06/06/19)	Gastrite do antro moderada enantematosa. Teste da uréase positivo.
TC de Tórax (10/06/19)	Diminuito linfonodo calcificado no mediastino à esquerda.
Hemograma (03/06/19)	Leuco 14.820. 1/2/3/63/23/8

O exame da sorologia ainda não foi possível ser feito, pois, é caro e não é realizado no município do paciente, o outro foi realizado também no outro município. Paciente está aguardando a liberação para ser feito.

DISCUSSÃO

O agente etiológico da clamidiose, a *Chlamydomphila psittaci* (*C.psittaci*), é cosmopolita e pertence à família Chlamydiceae. Uma zoonose, na qual o reservatório da infecção são as aves, sendo que mais de 467 espécies são reservatórios da *Chlamydomphila psittaci*¹². Classificada como bactéria intracelular obrigatória, pode causar doença clínica em aves e mamíferos, incluindo o homem⁵. As aves podem ser portadoras

assintomáticas ou podem manifestar a doença. Eliminam um elevado inóculo bacteriano, no período sintomático¹².

É uma das principais zoonoses de origem aviária, apesar da incidência em humanos ser muito baixa quando comparada ao número estimado de aves portadoras¹³.

Conhece-se atualmente seis sorotipos de *Chlamydophilapsittaci*. O sorotipo A (causa infecção sistêmica e é peculiar entre psitacíformes, podendo causar doença em humanos) ¹. A introdução mais frequente de animais selvagens (psitacídeos) em ambiente doméstico, também contribuiu para o aumento do risco de infecção da doença¹⁰.

O agente etiológico da enfermidade pode permanecer por um longo período viável em secreções secas de animais, ou por vários dias em água à temperatura ambiente⁷. Em 15% dos casos, não se registra qualquer tipo de contato com esses animais. A *Chlamydia psittaci* infecta pássaros e animais domésticos, sendo excretada em grande número nas fezes, urina, secreções, saliva e penas. A doença em humanos é adquirida pela inalação do microrganismo presente nas secreções ou fezes secas dos pássaros infectados². A maioria dos doentes tem história sugestiva epidemiológica, geralmente contato ou proximidade com aves domésticas. O tempo de exposição pode ser breve¹³. Outras maneiras de transmissão incluem bicadas, contato boca-bico, manuseio de penas e tecidos infectados². O paciente em questão criava coleiros, de nome científico *Sporophilacaerulescens*. Criava em torno de 10 pássaros e ele morava com sua mulher e mais dois filhos. O paciente criava pássaros em casa e tinha contato frequente com eles, no entanto, apenas ele manifestou a doença.

A doença começa a manifestar-se após período de incubação de 5-15 dias. O início geralmente é insidioso, com sintomas brandos, inespecíficos, lembrando infecção de vias aéreas superiores. Febre, tosse seca, cefaleia, calafrios, mialgia e hepatessplenomegalia ocorrem em mais da metade dos casos. Pode ocorrer o acometimento de vários órgãos, dentre eles o pulmão, trato gastrointestinal e sistema nervoso². Vale ressaltar ainda a idade da doente, que se encontra dentro do pico de incidência, dos 35 aos 55 anos, idade na qual é mais comum a psitacose¹³. A fisiopatologia e a patologia da bactéria em questão, não é bem explicada pelos artigos, apenas são colocados os sinais e sintomas que geralmente são inespecíficos. Nosso caso do paciente, os principais sintomas foram febre alta e mialgias.

A clamidiose possui prevalência subestimada devido à ausência de sinais clínicos patognomônicos, pela dificuldade de se ter um diagnóstico definitivo e pela

ausência de testes comerciais padronizados¹⁴.

O órgão humano que geralmente é o mais acometido é o pulmão, resultando em sinais e sintomas muito semelhantes à pneumonia atípica¹⁵, como tosse seca e dispnéia². resultando em sinais e sintomas muito semelhantes à pneumonia atípica¹⁵. O paciente não apresentou nenhum sintoma compatível com pneumonia.

O diagnóstico baseia-se na clínica, no contexto epidemiológico, no estudo sorológico e, não rotineiramente, na pesquisa positiva por PCR (urina, secreções orofaríngeas e sangue). No caso apresentado do paciente, o teste utilizado foi a imunofluorescência indireta, que é mais sensível e específico do que os testes de fixação por complemento¹⁵. Obteve-se a sorologia na fase aguda e, posteriormente, a sorologia no período de convalescença como preconizado, confirmando a hipótese diagnóstica. Atendendo ao padrão sorológico, com aparecimento de uma IgG positiva previamente à IgM, poder-se-á interpretar o quadro numa reinfeção, denotando um contacto prévio com o agente¹⁵.

As tetraciclinas, especialmente a doxiciclina, constituem o tratamento de escolha da psitacose, com uma concentração inibitória mínima (CIM) de 0,05 – 0,2 mg/L. De acordo com estudos *in vitro*, a alternativa mais comum são os macrolídeos, podendo, inclusive, serem utilizados em grávidas e crianças até aos oito anos. A concentração inibitória mínima (CIM) da azitromicina é baixa (0,03 – 0,125 mg/dL) e a sua eficácia poder-se-á associar à acumulação do fármaco nas células do hospedeiro e na *Chlamydophila psittaci*¹⁵. A velocidade de desenvolvimento de resistências da azitromicina é muito rápida e, portanto, deve ser utilizada com precaução¹³. A terapêutica precoce evita casos graves¹⁵. Após o início da droga, os sintomas tendem a regredir em 24 a 48 horas, embora a melhora possa ser lenta em alguns casos. Recomenda-se tratamento por 21 dias, para evitar recorrências. A eritromicina é uma forma alternativa de tratamento, porém apresenta baixa resposta quando a infecção é grave². O paciente foi tratado com doxiciclina 100mg, um comprimido de 12/12 horas por 21 dias, em maio de 2018 quando foi descoberto a doença.

CONCLUSÃO

A doença psitacose é rara e seu diagnóstico difícil. Paciente demorou mais de 1 ano para ter seu diagnóstico realizado e permaneceu internado por três vezes por conta da febre que não cessava. Mesmo após o diagnóstico e tratamento, paciente ainda manteve o quadro e está ainda em investigação. A doença, principalmente após o período de incubação aumentado, pode continuar dando os sintomas por mais tempo.

Ainda não se sabe por que os sintomas retornaram, a médica responsável acredita que possa ser pelo tempo longo que o paciente manteve a infecção sem tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Zappa V, Araújo, FZ. Clamidiose – revisão de literatura. Revista científica eletrônica de medicina veterinária, São Paulo: 2013 v. 11, p. 1679-7353.
2. Moschioni C, Faria HP, Reis MAS, Silva EU. Pneumonia grave por Chlamydia psittaci. Jornal de pneumologia, São Paulo: 201, v.27, n. 4
3. Vasconcellos SA. Zoonoses e saúde pública: riscos causados por animais exóticos. Biológico, São Paulo: 2001, v. 63, n. 1, p. 63-65.
4. Wolker RL, Hahn CG, Rita JRR, Giublin PR. Endocardite valvar mitral causada por chlamydia psittaci: apresentação de um caso raro. Brazilian journal of Cardiovascular Surgery, São José do Rio Preto: 2006, v. 21, n. 2.
5. ProençaLM, Fagliari JJ, Raso TDF. Infecção por c. psittaci: uma revisão com ênfase em psitacídeos. Ciência rural, Santa maria: 2011 v. 41, n. 5, p. 841-847.
6. Oliveira F, Bazan C, Soliva A, Ritz R, Fagundes E, Cmargo G, Biazotto, G, Augusto M, Surian C, Calderaro T, Pereira REP. Clamidiose (psitacose). Revista científica eletrônica de medicina veterinária, vila labienópolis: 2007, v. 6, n. 11, p. 1679-7353.
7. Costa PM. Clamidiose em aves silvestres e seu risco à saúde pública. LUME, Porto alegre: 2013.
8. Mette JM, Anker US, Ingemann PT. Ornitose erendiagnostiskudfordring. Ugeskrift for læger, Porto Alegre: 2014, v. 176, n.11.
9. Vasconcelos TCB, Nogueira DM, Pereira VLA, Nascimento ER, Bruno SF. Chlamydophilapsittaci em aves silvestres e exóticas: uma revisão com ênfase em saúde pública. Enciclopédia biosfera, Goiânia: 2013 v. 9, n. 16, p. 2466.
10. Valença AMF, Silva KPA. Doenças emergentes e reemergentes de maior importância em saúde pública.
11. Tavares W; Coura NGP, Rodrigues EJ. A propósito de um caso de psitacose observado no estado do rio de janeiro. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina tropical rev. soc. bras. med. trop. vol.1 no.5 uberaba sept/oct 1967, Uberaba, 1(5) p. 0037-8682, set/out 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0037-86821967000500005&script=sci_arttext&lng=pt>. Acesso em: 03 set. 2018.
12. Cipriano A, Machado A, Santos FD, Abreu MA, Castro RS. Psitacose: A Propósito de Um Caso Clínico. Acta Med Port 2019 Feb;32(2):161-164.
13. Freitas AIA. Tratamento de uma ave doméstica calopsita apresentando quadro clínico de clamidiose - Relato de caso. PUBVET. Londrina: 2011, v. 5, n. 30.
14. Lazar CAEL, Zéca PRC. Pneumonia por Psitacose. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba, Sorocaba, SP, Brasil, e-ISSN 1984-4840.
15. Casagrande RA, Machado VR, Souza SO, Watanabe TN, Sonne L, Pavarini SP, Driemeier D. Diagnóstico imuno-histoquímico e caracterização anatomopatológica de clamidiose em psitacídeos. Lume: 2014, p.885-890.

USO E DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: DA PREVENÇÃO AO TRATAMENTO

MISUSE AND DEPENDENCE OF OPIOIDS: FROM PREVENTION TO TREATMENT

Rafhael S. Leal¹; Guilherme A. de B. C. de Alencar².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Epidemia dos opioides; prevenção e tratamento; uso indevido e abuso dos opioides.
Keywords: *opioid epidemic; prevention and treatment; opioid misuse and addiction.*

RESUMO

Introdução: O emprego de opioide de maneira correta e monitorada ainda um desafio aos profissionais de saúde. Essas medicações são utilizadas de maneira inadequada por seus efeitos analgésicos e propriedades recompensadoras e sua prescrição excessiva facilitou seu uso indevido ao expor os pacientes ao risco de dependência e overdose, sem melhorar suas condições álgicas. Dessa forma, são necessárias medidas para minimizar os efeitos deletérios do aumento ao acesso aos opioides prescritos, garantindo que a dor seja devidamente abordada. **Objetivo:** primário: Realizar uma revisão de literatura quanto ao uso indiscriminado e a dependência causada pelos opioides; secundário: Revisar as principais medidas que de prevenção e o que há de mais atual no tratamento da dependência em questão. **Métodos:** A execução desta revisão bibliográfica foi fundamentada na seleção de 16 de artigos literários em base de dados como PubMed e Scielo. **Resultados:** O uso indevido e a dependência de analgésicos receitados, heroína e produtos sintéticos requerem estratégias de prevenção universal e direcionada. O tratamento da adição aos opioides engloba farmacoterapias e abordagens psicossociais, além das reduções das prescrições inadequadas, conseguidas através da melhor educação médica e compressão da neurobiologia do vício. **Considerações Finais:** Em decorrência das prescrições excessivas dos opioides, o vício, overdoses e taxas de mortalidade atingiram proporções epidêmicas. Seu uso como modalidade única é fortemente desencorajada e a dor necessita de uma abordagem multidisciplinar, que abrange estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico. Sendo assim, se faz necessário mais pesquisas sobre a dor e o uso abusivo dos opioides, educação médica constante dos prescritores, além do

¹ Acadêmico do curso de graduação em medicina do UNIFESO. rafhaelsleal@hotmail.com.

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

reconhecimento, prevenção e tratamento eficaz contra a dependência à estas drogas.

ABSTRACT

Introduction: Correctly monitored opioid use is still a challenge for health professionals. These medications are misused for their analgesic effects and rewarding properties, and their over-prescription has facilitated their misuse by exposing patients to the risk of addiction and overdose without improving their pain conditions. Thus, measures are needed to minimize the deleterious effects of increased access to prescribed opioids, ensuring that the pain is properly addressed. **Objectives:** The aim of this literature review was to cover opioid pharmacology, due to its relevance to the understanding of its analgesic and rewarding effects that lead to misuse, to analyze the epidemiology of the crisis, as well as interventions to treat and prevent opioid abuse. **Methods:** The execution of this literature review was based on the selection of 16 literary articles in databases such as PubMed and SciELO. **Results:** Misuse and dependence on prescription painkillers, heroin and synthetic products require universal and targeted prevention strategies. Treatment of opioid addiction encompasses pharmacotherapies and psychosocial approaches, as well as reductions in the inappropriate prescriptions, achieved through better medical education and comprehension of addiction neurobiology. **Final Considerations:** Due to excessive opioid prescriptions, addiction, overdoses and mortality rates reached epidemic proportions. Its use as a single modality is strongly discouraged and pain requires a multidisciplinary approach, which includes pharmacological and non-pharmacological treatment strategies. Therefore, more research is needed on pain and the abuse of opioids, constant medical education from prescribers, in addition to the recognition, prevention and effective treatment against addiction to these drugs.

INTRODUÇÃO

O ópio é fabricado a partir da extração da papoula (*Papaver somniferum*)¹. Seu uso foi reconhecido como narcótico por Hipócrates em 460 a.C.; em 1803, Friedrich Sertürner sintetizou a morfina, e em 1843, foi descoberto sua administração injetável pelo médico Alexandre Wood¹. Dessa maneira, o uso do ópio acompanhou o desenvolvimento da civilização¹.

Os opiáceos são classificados em naturais, substâncias extraídas diretamente do cálice da papoula; semissintéticos, sendo a heroína (diacetilmorfina) o primeiro descrito na literatura médica por Wright, em 1874; e sintéticos¹. Apesar de os opioides e

os opiáceos serem substâncias de origem e estruturas diferentes, eles possuem ações e efeitos clínicos semelhantes¹. Atuam em receptores opioides específicos pré e pós-sinápticos e geralmente são encontrados no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e no sistema periférico¹. Os opioides são substâncias fabricadas em laboratório, sintéticas, conhecidos por causar narcose devido sua ação analgésica e hipnótica¹.

A crise dos opioides foi iniciada pela prescrição excessiva e indiscriminada destas medicações para o tratamento da dor². A junção desses fatores propicia a dependência, overdose e até mesmo óbito, e em algumas vezes sem a obtenção da eficácia analgésica². Desde o final dos anos 90, nos Estados Unidos, a prevalência do uso e abuso de opioides sob prescrição médica aumentou dramaticamente, sendo declarada uma epidemia de overdose no país²⁻⁴.

Estima-se 12 a 21 milhões de usuários no mundo inteiro, sendo que três quartos deles usam heroína e 80% dos consumidores são americanos¹. As vendas dessas medicações cresceram cerca de 149% em 10 anos. Já no Brasil, um levantamento revelou que 1,3% da população faz uso de opioides e a incidência de heroína é de 0,09%¹. O país é o maior consumidor de analgésicos opioides da América do Sul¹. O risco de uso e dependência está limitado a pessoas que desenvolvem dependência após tratamento médico e aos profissionais de saúde que possuem acesso à droga¹. A taxa do uso nocivo entre médicos é estimada em 4% e a dependência em 22,7%¹.

Entre os fármacos mais procurados de maneira ilícita estão a oxicodona e a hidrocodona, com maiores proporções que a morfina e fentanil. Em contrapartida, entre usuários de rua, a metadona é a mais vendida^{5,7,8}.

Diversos fatores de risco foram implicados na dependência de opioides, e incluem idade entre 18-24 anos, sexo masculino, queixa subjetiva de dor em várias partes do corpo, história anterior de abuso de álcool, Cannabis ou drogas ilícitas, presença de transtornos psiquiátricos, uso de psicotrópicos, aumento do grau de tolerância à dor, antecedente criminal, tabagismo, entre outros^{2,5}.

Nas décadas passadas, médicos foram duramente criticados por subtratar a dor³. Após ser considerada como o “quinto sinal vital”, a abordagem do estímulo algóico passou a ser agressivamente questionado³. Nos primeiros anos desta epidemia, a maior parte das mortes foram causadas pelo uso indevido de analgésicos prescritos, heroína, além dos opioides sintéticos, responsáveis hoje por grande parte dos óbitos, o que reflete a natureza mutável da crise dos opioides^{2,3,8}. Diante do exposto, o gerenciamento da dor

está em voga, uma vez que os formuladores de políticas de saúde tentam minimizar os efeitos deletérios do aumento ao acesso aos opioides prescritos, garantindo que a dor seja devidamente abordada³.

OBJETIVO

Objetivo primário: Realizar uma revisão de literatura quanto ao uso indiscriminado e a dependência causada pelos opioides, devido o grande impacto negativo nas seguintes esferas: pessoal, social e política. Seguindo com mapeamento epidemiológico dos principais grupos, países e regiões mais prevalentes.

Objetivo secundário: Revisar as principais medidas de prevenção e o que há de mais atual no tratamento da dependência em questão.

MÉTODOS

A execução desta revisão bibliográfica, foi fundamentada na busca de artigos em base de dados bibliográficos como PubMed e Scielo, utilizando os descritores *epidemia dos opioides; prevenção e tratamento; uso indevido e abuso dos opioides*. Na base de dados PubMed, utilizando os filtros review (revisão), free full text (texto completo grátis), data (2014-2018) e realizados em espécies humanas, foram encontrados 69 artigos. A partir da leitura dos títulos, reduziram-se para 21. A partir da leitura dos resumos, reduziram-se para 15, que foram lidos na íntegra. Desses, foram utilizados 12 artigos. Na base de dados Scielo, foram encontrados 27 artigos. A partir da leitura dos títulos, reduziram-se para 7. A partir da leitura dos resumos, reduziram-se para 5, que foram lidos na íntegra. Desses, foram utilizados 4 artigos

RESULTADO E DISCUSSÃO

A dor é definida como uma sensação ou experiência emocional intolerável, acompanhado de dano tecidual real ou potencial⁶. Ela pode ser aguda, com duração inferior a 30 dias, ou crônica, que possui duração maior que 30 dias, e é classificada quanto seu mecanismo fisiopatológico: dor nociceptiva, neuropática e mista⁶. A dor nociceptiva acontece quando receptores de dor são ativados após lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares⁶. A dor neuropática decorre de lesão ou disfunção do sistema nervoso⁸. Já o tipo misto, mais encontrado na prática clínica, é associada à compressão de nervos e raízes, gerando dor neuropática, além de afetar estruturas musculoesqueléticas, causando dor nociceptiva, como ocorre em pacientes com câncer⁶.

Além do mais, a dor pode ser dividida em fisiológica e patológica⁹. A dor

fisiológica (aguda, nociceptiva), é um sinal de alerta precoce que geralmente provoca a retirada do reflexo, protegendo o organismo de lesões adicionais⁹. Em contrapartida, a dor patológica, presente em processos crônicos, é uma expressão desadaptativa do sistema nervoso, que envolve diversas interações biopsicossociais complexas⁹.

A dor fisiológica é mediada por um sistema sensorial que consiste em neurônios aferentes primários, interneurônios espinhais, tratos ascendentes e áreas supra-espinhais⁹. Os gânglios da raiz trigeminal e dorsal da medula dão origem às fibras A e C (nociceptivas) que irão inervar os tecidos periféricos, como pele, músculos, vísceras⁹. Quando ocorre uma lesão a estes órgãos, nociceptores são sensibilizados ou ativados, gerando abertura de canais de cátions excitatórios na membrada do nociceptor⁹.

Com a abertura destes canais, correntes despolarizantes e potenciais de ação são produzidos e conduzidos ao axônio sensorial até o corno dorsal da medula espinhal⁹. Posteriormente, esses impulsos são transmitidos aos neurônios espinhais ascendentes, tronco cerebral, tálamo e córtex⁹. Tanto a indução quanto a manutenção da sensibilização central são altamente dependentes do impulso periférico dos nociceptores, o que indica que as intervenções terapêuticas específicas a esses neurônios podem ser eficazes⁹.

Em paralelo a esses eventos excitatórios, ocorrem mecanismos endógenos que combatem a dor⁹. Peptídeos opioides derivados de células imunes podem bloquear à excitação de nociceptores dos tecidos lesionados⁹. Na medula espinhal, os sinais nociceptivos são inibidos pela liberação de peptídeos opioides endógenos, que ativam os receptores nos terminais centrais para reduzir esta liberação excitatória⁹.

A abertura dos canais pós-sinápticos de K⁺ ou CL pelos opioides evoca potenciais inibitórios de hiperpolarização nos neurônios do corno dorsal da medula⁹. Outras vias inibitórias, como a noradrenérgica e serotoninérgica, também são ativadas⁹. Com isso, ocorre interação central de sinais excitatórios, inibitórios, fatores cognitivos, emocionais e também ambientais, que resultam na percepção do estímulo algico⁹. Quando este equilíbrio entre fatores neuronais, psicológicos e sociais fica comprometido, a dor crônica pode se desenvolver⁹.

A dor patológica está associada a diversas adaptações do sistema nervoso, endócrino e imunológico⁹. Através de inúmeros experimentos, verificou-se a associação do processo inflamatório com lesão nervosa, em que investigações evidenciaram uma regulação positiva de receptores e peptídeos opioides na medula espinhal, que podem mediar efeitos antinociceptivos⁹.

Os peptídeos opioides endógenos são derivados dos precursores pró-opiomelanocortina (codificando beta-endorfinas), proencefalina (codificando Met-enkefalina e Leu-enkefalina) e prodinorfina (codificando dinorfinas)⁹. A beta-endorfina e as encefalinas são agentes antinociceptivos que atuam nos receptores opioides mu e delta, enquanto as dinorfinas podem provocar efeitos pró e antinociceptivos via receptores Nmetil-D-aspartato e receptores kappa-opioides, respectivamente⁹. Eles são expressos em todo o sistema nervoso central e periférico, nos tecidos neuroendócrino e imunológico, e suas interações foram estudadas no que se diz respeito à geração de analgesia⁹.

Descobertas recentes demonstraram que o tecido periférico inflamado induz uma regulação positiva dos receptores opioides e de seus mRNAs nos neurônios presentes nos gânglios da raiz nervosa trigeminal e dorsal⁹. Constatou-se que a barreira perineural foi rompida e o transporte axonal de receptores opioides nestes neurônios foi aumentado, facilitando assim o acesso dos agonistas opioides nestes receptores⁹.

Esses eventos foram relacionados à vários mediadores que estão aumentados no processo inflamatório, como bradicinina, fator de crescimento nervoso, além das prostaglandinas⁹. Além disso, demonstrou-se que o acoplamento de proteína G dos receptores opioides foi aumentado, e que o baixo pH observado na inflamação, aumentou a eficácia do agonista opioide *in vitro*⁹.

Dessa forma, a lesão tecidual ou nervosa é um pré-requisito para gerar aumento da expressão, do transporte axonal, da sinalização e acessibilidade dos receptores opioides nos neurônios da medula espinhal, auxiliando os efeitos opioides periféricos⁹. O significado clínico desses experimentos foi confirmado ao se demonstrar que pacientes com inflamação articular expressam peptídeos e receptores opioides em células imunes e nos terminais nervosos sensoriais do tecido sinovial⁹.

Os opioides constituem as drogas de escolha para o tratamento do processo algico, pois são fármacos analgésicos potentes e possuem eficácia terapêutica para o manejo de dores agudas e crônicas^{1,6}. Essas medicações exercem seu efeito farmacológico ao atuarem no sistema opioide endógeno, onde agem como agonistas em três principais receptores no sistema nervoso: mu (MOR), kappa (KOR) e delta (DOR)^{1,2,3,9,10}. Também foram propostos receptores adicionais, como sigma, epsilon e orphanin, porém, não são considerados receptores “clássicos”⁹.

Esses receptores pertencem ao subgrupo de receptores transmembrana acoplados à proteína G, distribuídos pelo sistema nervoso central, medula espinhal, pele

e trato gastrointestinal^{9,10}. Eles medeiam a analgesia, porém, apresentam efeitos colaterais diferentes devido sua expressão regional variável e atividade funcional em diferentes partes dos sistemas de órgãos centrais e periféricos^{3,9,10}.

De acordo com a expressão dos receptores opioides em todos os níveis do neuroeixo, os agonistas podem efetivamente impedir a dor clínica após infusão periférica, neuroaxial ou sistêmica⁹. Devido suas propriedades analgésicas e eufóricas, esforços para produzir um agente que possa gerar analgesia sem potencial de abuso não foram bem-sucedidos³.

A ação agonista dos receptores MOR são responsáveis pelos efeitos gratificantes, analgesia, sedação, náusea e constipação dos opioides^{2,3,9,10}. Esses receptores também estão altamente distribuídos em áreas que fazem parte das redes de dor e recompensa^{2,9,10}. Ainda estão localizados em regiões que regulam as emoções, em que a exposição prolongada aos opioides frequentemente está associada à depressão e ansiedade^{2,9,10}.

Além disso, os receptores mu também se encontram em regiões do tronco cerebral que regulam a respiração; lá, estes agonistas inibem o disparo neuronal, gerando depressão respiratória, que é a principal causa de morte por overdose de opioides^{2,3,9,10}. A maioria destes efeitos são desencadeados no sistema nervoso central, enquanto a constipação é mediada pelos receptores opioides no plexo mioentérico do trato intestinal⁹.

Os receptores MOR foram os primeiros a serem descobertos, e através da sua ação em gerar euforia, são primordiais para os circuitos cerebrais de recompensa, desempenhando um papel importante no comportamento direcionado aos objetivos, como a atitude de busca de drogas pelo prazer¹⁰. À medida que o vício em opioides se torna grave, ocorre comprometimento da cognição, que leva esses indivíduos a tomar más decisões, transferindo comportamentos direcionados à objetos para comportamentos habituais, como desejo e busca repetida pela droga¹⁰.

Estudos recentes sugerem que, à medida que a tolerância se desenvolve, surge a busca compulsiva por mais opioides; como consequência, a homeostasia dos circuitos de recompensa neuronal e a capacidade social destes indivíduos fica comprometida¹⁰.

Os agonistas kappa induzem disforia, sedação, diurese e são responsáveis por efeitos anti-recompensa^{2,9,10}. Exposições prolongadas à estas drogas alteram os circuitos de recompensa e podem melhorar a função do receptor KOR, promovendo recaída da dependência aos opioides¹⁰. Já os receptores delta contribuem para o

processo de ansiólise ao se ligarem às encefalinas do sistema nervoso central, o que pode reduzir os níveis de ansiedade e atenuar sintomas depressivos^{9,10}.

Diante do exposto, os opioides são realmente eficazes no tratamento da dor. Entretanto, com seus efeitos analgésicos, a tolerância se desenvolve rapidamente e os pacientes precisaram de doses cada vez mais altas, aumentando assim o risco de dependência, depressão respiratória e overdose². Além disso, acredita-se que eles podem resultar em hiperalgesia, exacerbando em vez de aliviar a dor^{2,9}.

A crise dos opioides gerou diversas medidas que incentivaram maior cautela em sua prescrição². É por isso que o tratamento farmacológico do estímulo nociceptivo continua sendo um grande desafio da medicina, em que a falta de conhecimentos fundamentais sobre o seu manejo, aliado ao amplo uso indevido de medicamentos analgésicos, contribuíram para à epidemia dos opioides⁹.

À Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs um sistema de escadas para o tratamento da dor, lançado em 1986, e baseia-se na gravidade da dor segundo os próprios pacientes^{1,6}. Estudos comprovam que, com o uso da escada analgésica da OMS, 90% dos pacientes obtém alívio adequado do processo algico¹.

Com o auxílio de escalas da dor, consegue-se avaliar seu tipo e intensidade, explorando seus diversos aspectos quantitativos e qualitativos⁶. A escala visual analógica (EVA) é o melhor parâmetro de avaliação de sua intensidade, onde solicita-se para o paciente descrever a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, em que o zero corresponde a ausência de dor, enquanto o 10, a pior sensação imaginável⁶. Já a escala de dor *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS*, consegue distinguir através da exploração dos aspectos qualitativos e sensitivos, as dores nociceptiva, neuropática ou mista⁶.

O primeiro degrau da escala proposta pela OMS serve para o tratamento da dor leve, e consiste na utilização de anti-inflamatórios não-hormonais (AINES) e analgésicos comuns, como a dipirona e o paracetamol¹. Geralmente, as dores nociceptivas respondem bem à estas medicações^{1,6}. A dor neuropática responde pobremente aos analgésicos usuais, sendo recomendado medicações adjuvantes, como antidepressivos e anticonvulsivantes^{1,6}.

Para dores consideradas leves a moderadas, utiliza-se o segundo degrau, que inclui a soma dos anti-inflamatórios não-hormonais (AINES) há um opioide fraco, como a codeína e o tramadol¹. O terceiro degrau substitui o opioide fraco por um forte, como a morfina, metadona, oxicodona, buprenorfina e fentanil, exigido para o controle de dores

moderadas a grave¹.

Para aqueles pacientes que não respondem à terapia medicamentosa ou não toleram seus efeitos colaterais, foi criado o quarto degrau, intitulado de “intervencionista”, composta por bloqueios regionais, opioides fortes e terapias adjuvantes^{1,6,7}. Portanto, o tratamento da dor continua sendo um grande desafio na medicina clínica e na saúde pública. Menos da metade dos pacientes que são submetidos à cirurgia referem alívio adequado da dor no pós-operatório^{1,6}.

O emprego dos opioides é indiscutível na prática clínica, sendo as drogas de escolha para o tratamento da dor aguda pós-operatória, para indivíduos com grandes queimaduras, politraumatizados ou com dores crônicas¹. Essas medicações são analgésicos potentes e de boa eficácia no tratamento prolongado de pacientes oncológicos, com dor mista ou neuropática, sendo superiores à antidepressivos tricíclicos e AINES⁶. Porém, seu uso prolongado, independente da potência, não é recomendado em pacientes com dores nociceptivas, como por exemplo indivíduos com osteoporose, artrite reumatoide e lombalgia, pois, além dos efeitos adversos, como retenção urinária, constipação e sonolência, não foi demonstrado eficácia nessa população⁶.

As indicações do uso de opioides para dores nociceptivas, como na osteoporose, deve ser reservado em situações de agudização, por curto período, quando estes pacientes forem refratários aos demais medicamentos previstos nos Degraus do Tratamento da Dor da OMS⁶. Além disso, o tempo de tratamento irá variar de acordo com a necessidade de cada paciente, em que à ausência de efeitos analgésico nas doses máximas toleradas ou a presença de efeitos colaterais incontroláveis são critérios para a interrupção da medicação⁶. Será, portanto, considerado bem-sucedido o tratamento, aquele que conseguir reduzir pelo menos 50% do escore de dor na escala EVA⁶.

Para determinar a dose ideal da substância empregada, deve-se utilizar o método de titulação, que consiste em administrar a menor dose recomendada e aumentá-la gradativamente até à obtenção do efeito analgésico efetivo, com efeitos adversos toleráveis⁷. No período inicial de titulação, utiliza-se opioides de curta ação, que serão convertidos às formulações de longa ação quando a dose efetiva for atingida, com o intuito de reduzir à intensidade do estímulo álgico⁷.

Outro método utilizado na prática é a rotação de opioides, implicada quando o paciente experimenta uma diminuição em sua eficácia terapêutica, ou quando à

analgesia impõe efeitos adversos que diminuem a qualidade de vida daquele paciente⁷. Infelizmente, a incidência desta importante prática varia em torno de 15 a 40%⁷. A utilização desta prática pode reduzir os efeitos adversos ou aliviar a dor de forma adequada em 50 a 70% dos pacientes, e envolve fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, como o aumento do metabolismo do fármaco ou a redução da sensibilização do receptor para o opioide⁷.

Além disso, pode-se mudar a via de administração do fármaco, técnica conhecida como equianalgesia⁷. Neste método, leva-se em consideração as diferentes vias de administração, que implicam em adequação da dose e do tempo de emprego do opioide⁷.

As evidências dos benefícios dos opioides no tratamento da dor tem crescido, e em conjunto com as prescrições excessivas e seu uso indevido, 18 a 41% dos pacientes que recebem derivados opioides para o tratamento da dor evoluem para o abuso da substância¹⁻³. O manejo moderno da dor depende fortemente de analgésicos opioides prescritos, cujo abuso ou mau uso levou a sérios e agravantes problemas de saúde pública⁴. Com isso, diversos termos são utilizados na literatura para explicar os padrões de uso de opioides prescritos³.

Os opióides são mal utilizados por seus efeitos analgésicos e propriedades recompensadoras; pessoas com dependência física ou dependência de opioides também podem usar opioides para evitar sintomas de abstinência². O uso de opioides por seus efeitos recompensadores reflete sua capacidade de aumentar a atividade dos neurônios da dopamina na área tegmentar ventral e gerar a liberação de dopamina no núcleo accumbens². Embora o uso indevido de opióides não resulte necessariamente em dependência, os opióides são altamente viciantes e os riscos aumentam com o uso repetido, doses mais altas e quando injetado².

As definições de abuso, dependência física e uso indevido variam, mas geralmente o uso inadequado de opioides é um termo amplo que captura qualquer emprego fora dos parâmetros de prescrição, seja mal entendimento das instruções, automedicação, além do uso compulsivo devido ao transtorno do uso destas drogas^{2,3,9}.

A dependência física dos opioides é distinta do vício e, embora reflitam diferentes processos de neuroadaptação, eles são frequentemente confundidos porque o termo dependência é frequentemente usado para conotar vício². Define-se dependência física como um estado de adaptação que se manifesta por uma síndrome de abstinência quando o uso da droga é interrompido abruptamente, quando há redução rápida de sua

dose ou administração de um antagonista, após seu uso à longo prazo^{2,3,9}.

Os sinais e sintomas de abstinência surgem nos usuários com a falta da substância, por diminuição ou parada da sua utilização¹. Isso leva à uma queda do nível sérico do opioide, e em resposta, ocorre uma hiperatividade autonômica e somática¹. Os sintomas da síndrome de abstinência incluem insônia, câibras, diarreia, náusea, vômito e dores no corpo, além de disforia, ansiedade e irritabilidade¹. A gravidade desses sintomas varia, dependendo da cronicidade, do medicamento opioide em questão (os sintomas são mais fortes para medicamentos mais potentes e de ação mais curta) e da variabilidade individual^{1,2}.

Todos os opioides produzem dependência física clinicamente relevante, mesmo quando administrados apenas por um período relativamente curto^{2,9}. A dependência pode levar à busca de opióides, na tentativa de evitar os sintomas de abstinência, contribuindo para o vício e perpetuando exposições repetidas².

O fenômeno de tolerância descreve que um determinado efeito da droga diminui com a administração repetida da mesma dose, ou que doses crescentes são necessárias para produzir o mesmo efeito^{3,9}. Todos os efeitos induzidos pelos opioides, como analgesia, náusea e sedação, estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância⁹.

O vício é diferente da dependência física, ocorrendo em uma pequena parcela de usuários, e é definido como o uso contínuo da droga, apesar das consequências negativas^{2,12}. Eles são altamente viciantes pois induzem euforia (reforço positivo) e sua interrupção crônica produz disforia (reforço negativo)¹². Diversos fatores foram associados à vulnerabilidade ao vício em opioides, e incluem genética, idade de início, ambientes sociais adversos e comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade².

A dependência dos opioides envolve processos moleculares associados ao aprendizado, o que ajuda a consolidar comportamentos automáticos em resposta à droga; este fenômeno é conhecido como condicionamento². Indivíduos podem ficar condicionadas aos opioides por causa de seus efeitos gratificantes, ao alívio da dor, para evitar sintomas de abstinência ou disforia². O condicionamento é fortalecido a partir de exposições repetidas à droga, motivando o seu desejo e consumo².

Com a exposição crônica, alterações estruturais e funcionais ocorrem no cérebro, que irão mediar o efeito, o impulso, a recompensa e a motivação^{2,10,12}. Além disso, as exposições repetidas também interrompem os circuitos estriatocorticais necessários para o funcionamento do córtex pré-frontal, necessário para a

autorregulação^{2,10,12}. A ruptura desses circuitos está associada à impulsividade e compulsividade do vício^{2,10,12}. Já à interrupção de circuitos na amígdala, que regula emoções e estresse, torna o indivíduo vulnerável à transtornos psíquicos^{2,10,12}.

Alterações nos circuitos dopaminérgicos dos gânglios da base, da amígdala estendida e do córtex pré-frontal correspondem aos estágios sequenciais de compulsão ou intoxicação, abstinência e desejo, característicos de todos os transtornos relacionados ao uso de substâncias^{2,10}. Em pessoas viciadas em opioides, essas mudanças também persistem por muito tempo após à interrupção do uso de drogas, razão pela qual o tratamento da dependência de opioides requer cuidados contínuos para alcançar a recuperação^{2,10}.

Essas drogas são altamente viciantes ao acionarem o sistema de dopamina no cérebro, aumentando seus níveis no núcleo accumbens, ponto crucial para o neurocircuito de recompensa cerebral^{10,11}. O córtex pré-frontal contém receptores de dopamina conhecidos como D1 e D2^{10,11}. Os receptores D2 possuem uma afinidade 10 a 100 vezes maior para a dopamina do que os receptores D1, sendo ativados em concentrações mais baixas desse neurotransmissor^{10,11}.

Em circunstâncias normais, existe um fluxo estável e baixo de dopamina no córtex pré-frontal, devido ao disparo tônico relativamente lento destes neurônios na área tegumentar ventral, que se projeta no córtex^{10,11}. Entretanto, em resposta à um evento inesperado, como uma recompensa exagerada, os neurônios de dopamina disparam rapidamente, em que o disparo fásico é interrompido de forma transitória^{10,11}. Eleva-se, posteriormente, os níveis de dopamina, capazes de ativar os receptores D1, necessários para seus efeitos gratificantes^{10,11}. Drogas como os opioides imitam as altas taxas desse neurotransmissor, ativando os receptores D1 e D2^{10,11}.

Os receptores D1 estimulam tanto a recompensa, a partir de vias que mudam o estriado e o córtex, como os mecanismos de condicionamento e memória que envolvem amígdala, córtex orbitofrontal medial e hipocampo^{10,11}. Os processos responsáveis pelo condicionamento e memória são críticos para que esses indivíduos associem esses estímulos a uma recompensa^{10,11}.

Dados sugerem que, no vício, ocorre uma alteração gerada pela própria medicação, iniciando a liberação de dopamina. Essa mudança também envolve o disparo fásico da dopamina, e está associado ao desejo e uso compulsivo e condicionado das drogas^{10,11}. Além disso, os receptores D2 são responsáveis por modularem os receptores D1^{10,11}. Estudos demonstram que pessoas dependentes

possuem menor expressão dos receptores D2, envolvidos na regulação das emoções e tomada de decisões ^{10,11}. Portanto, a sinalização prejudicada de dopamina nos receptores D2 pode ser parcialmente responsável pelo comportamento compulsivo e impulsividade apresentada por estes indivíduos ^{10,11}.

Estudos em animais evidenciaram o envolvimento de receptores D3 da dopamina (D3R) no desenvolvimento de comportamentos aditivos causados por diversas drogas, incluindo opioides ilícitos, como a heroína¹³. Através do bloqueio destes receptores com antagonistas seletivos, foi demonstrado a inibição significativa da automedicação de drogas psicoestimulantes e o restabelecimento do comportamento de busca de drogas ¹³. Essas descobertas sugerem que o bloqueio dos receptores D3R é uma alternativa promissora no tratamento de transtornos por uso de substâncias aditivas¹³.

O processo de recompensa atribuída a drogas como os opioides é desencadeada pela ativação de receptores opioides distribuídos em interneurônios GABAérgicos localizados na área tegumentar ventral (ATV) mesencefálica ¹³. A partir da estimulação desses receptores, ocorre supressão da atividade neuronal GABAérgica e consequentemente, desinibição de neurônios dopaminérgicos ¹³. Como os receptores D3R possuem alta afinidade de ligação à dopamina, sua inibição diminuirá os efeitos produzidos pelos opioides ¹³.

Com a descoberta do antagonista seletivo de D3R, o VK4-116, conseguiu-se atenuar de forma dependente da dose a procura e a manutenção da autoadministração de oxicodona ¹³. Esses achados sugerem que o VK4-116 foi capaz de diminuir a recompensa e a recidiva do uso da oxicodona, sem comprometer os efeitos analgésicos terapêuticos desta medicação ¹³. Em contrapartida, aumentou a analgesia da oxicodona, além de aliviar os efeitos adversos precipitados pela naloxona, sugerindo o potencial para o tratamento do distúrbio do uso de opioides ¹³.

Com a administração de doses mais altas do VK4-116 (25 mg/kg), os efeitos nociceptivos dos opioides foram potencializados, sugerindo que a sua aplicação concomitante com estes analgésicos pode produzir efeitos semelhantes aos produzidos por doses mais altas de opioides ¹³. Consequentemente, menos efeitos colaterais gerados pelos opioides são esperados ¹³.

A presença de sinais somáticos de abstinência e respostas motivacionais e afetivas negativas após a suspensão abrupta de opioides define a dependência física ¹³. Diversas evidências sugerem que os neurônios presentes no locus coeruleus

noradrenérgico (LC) possuem receptores opioides MOR e estão envolvidos no início da retirada destas drogas¹³. A partir da ligação dos opioides aos receptores MOR na LC, ocorre supressão da atividade neuronal, com inibição da adenilil ciclase, gerando sintomas físicos como sonolência, respiração lenta e hipotensão¹³. O uso contínuo dos opioides gera tolerância progressiva da adenilil ciclase, e sua retirada abrupta libera noradrenalina de forma excessiva nos neurônios da LC, produzindo sintomas de abstinência¹³.

Estudos em ratos sugeriram a redução significativa da abstinência gerada pela naloxona, com o pré-tratamento associado com o VK4-116, sugerindo que estes antagonistas podem ser utilizados também na dependência física durante os períodos de abstinência¹³. Portanto, este agente farmacoterápico pode ser promissor no tratamento da adição em diversos estágios, incluindo prevenção de abuso inicial, durante o tratamento de desintoxicação e recidiva¹³. Estudo em primatas não humanos com o VK4-116 está em andamento¹³.

Os opioides usados de forma abusiva provocam um quadro de intoxicação, caracterizada por sedação, alterações do humor (principalmente euforia) e miose, o que requer atendimento médico de emergência¹. O quadro clínico da overdose é normalmente agudo, onde há pronta estimulação cerebral, seguida de sua depressão, alterações do estado de consciência, depressão cardíaca, respiratória e morte^{1,3}.

O diagnóstico do paciente deverá ser realizado através de uma anamnese colhida do paciente ou acompanhante, associado aos sinais e sintomas apresentados¹. Deve-se estabelecer uma via de acesso venoso adequado, patência das vias aéreas superiores para a prevenção de aspirações pulmonares, além da certificação do funcionamento cardíaco e investigação da existência de hemorragia¹.

À overdose é a principal causa de mortalidade entre os dependentes de opioides, principalmente usuários de heroína^{1,3}. Este quadro pode ser modificado com o uso de naloxone^{1,3}. Quando administrada por via intramuscular ou intravenosa, a naloxona tem um efeito rápido na depressão respiratória, dentro de 1 a 2 minutos após à administração³.

Atualmente, três medicamentos foram aprovados pela US Food and Drug Administration para o tratamento do uso indevido de opioides: metadona, buprenorfina e naltrexona de liberação prolongada^{2,3,9,10}. A metadona é um agonista completo do receptor MOR, suas doses orais diárias são de 80-160mg^{2,10}. Ela reduz os desejos e sintomas de abstinência, além de não produzir euforia nos indivíduos dependentes, pois

sua ligação ao receptor é mais lenta e duradoura e sua liberação oral diminui sua entrada no sistema nervoso^{2,10}. Porém, ela produz dependência física e, com a sua interrupção abrupta, surgem sintomas de abstinência, em que a descontinuação do fármaco exige redução lenta^{2,10}.

A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores MOR, antagonista do receptor k-opioide e agonista do receptor de nociceptina. Normalmente é prescrita doses de 16 e 24 mg por dia, durante 3 a 4 vezes por semana². Por não estimular os receptores MOR com a mesma intensidade que a metadona, ela possui menos probabilidade de causar depressão respiratória, sedação e euforia^{2,3,10}. Como esta droga é um agonista parcial, seu uso em pacientes com altos níveis de tolerância pode resultar em abstinência aguda, em que neste caso, o tratamento com metadona, através de seus efeitos agonistas completos, pode ser mais apropriado².

O uso da buprenorfina foi aprovada em 2002 pela FDA e em 2012, 51% dos programas de tratamento para o abuso de opioides ofereciam esta medicação³. Também se demonstrou reduzir à abstinência, internações hospitalares, morbidade e mortalidade entre estes pacientes³. Os resultados com 8 mg/dia de buprenorfina via sublingual foram superiores ao placebo e semelhantes a doses diárias de 50 a 60 mg por dia de metadona³.

Naloxona e naltrexona são ambos antagonistas opioides^{2,10}. A naltrexona interfere com a ligação das drogas opioides, inibindo seus efeitos, como recompensa e analgesia^{2,10}. Antes de usar esta medicação, os pacientes precisam passar por desintoxicação^{2,10}. As evidências sobre a naltrexona são limitadas, mas até o momento, sugere-se que ela reduz o uso de opioide e pode prevenir overdoses^{2,10}.

A naloxona é um antagonista não seletivo e competitivo dos receptores MOR e é usada para à intoxicação aguda por opioides, revertendo inclusive a depressão respiratória^{2,10}. Pode ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intranasal^{2,10}. O aumento no acesso à esta medicação é um importante componente para reverter à epidemia de overdose^{2,10}. Em comunidades dos EUA, onde à educação e distribuição de naloxona foram implementadas, a mortalidade por overdose reduziu em 27%-48%^{2,10}.

Geralmente, estas drogas são fornecidas em conjunto com o tratamento comportamental². Eles aumentam o funcionamento social, reduzindo o uso inapropriado de opioides, o risco de overdose, a transmissão de doenças infecciosas e criminalidade². Devido à ação agonista nos receptores MOR causada pela metadona e buprenorfina, seu uso limitou-se por causa da crença de que o seu uso substituiria uma droga viciante

por outra².

O uso de agonistas e agonistas parciais no tratamento do uso indevido de opioides é farmacologicamente diferente de sustentar o vício, seja consumido através de prescrição médica ou de forma ilícita². Como a metadona e a buprenorfina possuem lenta taxa de entrada no sistema nervoso, efeitos recompensadores são limitados². Drogas que apresentam rápida entrada e ligação no cérebro geram aumento da recompensa causada pela medicação, o que explica por que essas duas formulações aliviam o desejo e o consumo da droga, além de não produzirem intensa euforia alcançada com a heroína ou outros opioides². Além disso, sua lenta dissociação e liberação nos receptores MOR impedem o aparecimento de sintomas de desejo e abstinência durante o tratamento². Com a estabilidade fisiológica gerada por estas medicações, os usuários conseguem reentrar e integrar à comunidade².

Por conta de suas propriedades agonistas, a metadona e a buprenorfina só estão disponíveis em programas de tratamento com opioides ou através de prescrição especial². Já a naltrexona de liberação prolongada, por agir como antagonista, pode ser prescrita por qualquer médico, porém, seu uso é relativamente novo, existem poucos relatos de sua eficácia, apesar de que existem evidências de que pode ser tão útil quanto a buprenorfina em alguns pacientes².

Essas medicações são subutilizadas, a despeito de sua eficácia. Apenas 31% a 37% dos pacientes tratados em instalações especializadas receberam estas drogas em 2015². Um estudo recente nos EUA referiu que apenas 30% dos pacientes que sobreviverem a uma overdose de opioides receberam as medicações no ano seguinte ao evento². Além disso, quando prescritos, a buprenorfina e a metadona são geralmente administradas em doses e com duração incorretas².

É necessário expandir o acesso aos medicamentos para o uso indevido de opioides, principalmente na atenção primária e em ambientes especializados, como clínicas psiquiátricas e departamentos de emergências². Isso exigirá instruir os profissionais para rastrear e tratar estes pacientes, esclarecer equívocos sobre as medicações e educá-los como utilizar corretamente as medicações². A naloxona, um antagonista MOR, que possui rápida ação, é fundamental para reverter a overdose pelos opioides. Uma importante estratégia para diminuir as mortes por overdose é aumentar o acesso à esta medicação².

Os agonistas opioides convencionais são primordiais no tratamento da dor aguda, porém, não se mostraram eficazes com administração à longo prazo na dor

crônica⁹. Meta-análises relatam diminuição clinicamente insignificante dos escores de dor, e dados epidemiológicos apontam que a qualidade de vida ou capacidade funcional dos indivíduos não são melhoradas⁹. Associado aos seus diversos efeitos adversos e sua falta de eficácia analgésica, um grande número de indivíduos interrompeu sua utilização em estudos de longo prazo⁹.

Levando em conta à etiologia biopsicossocial e multifatorial da dor crônica, não surpreende que estas medicações não sejam benéficas se os componentes afetivos, o comportamento aprendido da dor, os fatores psicossociais e a ineficiência do sistema de saúde forem os principais problemas⁹. Os opioides são drogas amplamente prescritas, porém, o vício, overdoses, taxas de mortalidade e o seu uso indevido atingiram proporções epidêmicas⁹. Dessa forma, o uso de opioides como única modalidade é fortemente desencorajado, e a dor crônica necessita de uma abordagem multidisciplinar que abrange estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico⁹.

Apesar do desenvolvimento de formulações “dissuasoras de abuso”, estes agentes ainda contêm propriedades que causam euforia e depressão respiratória⁹. Isso só reforça à ideia de que a prevenção completa do abuso não será alcançada apenas com estratégias farmacêuticas, devendo ser associado à abordagens educacionais e psicossociais⁹.

Os peptídeos opioides endógenos apresentam degradação enzimática por enzimas conhecidas como encefalinases⁹. Em modelos animais e em alguns ensaios em humanos, obteve-se à prevenção desta degradação por inibidores, tanto no sistema nervoso central, quanto nos tecidos periféricos⁹. Com esta abordagem, evita-se altas concentrações não fisiológicas de agonistas exógenos nesses receptores, reduzindo o risco de desenvolvimento de regulação negativa do receptor, tolerância, dessensibilização, efeitos excitatórios externos ou paradoxais⁹. Além disso, outra estratégia baseada no conhecimento da plasticidade do sistema opioide consiste no em convocar linfócitos produtores de peptídeos opioides no tecido inflamado, induzido por vacinação⁹.

Geralmente, o tratamento do transtorno por uso de opioides envolve a desintoxicação medicamentosa supervisionada, seguida de manutenção com terapias de substituição de opioides³. A terapia de substituição, por sua vez, envolve à administração destas mesmas drogas, porém, com ação mais longa e com menos efeitos eufóricos, com o intuito de reduzir o desejo e prevenir os sintomas de abstinência³. As duas terapias de substituição mais utilizadas são com a metadona e a buprenorfina³.

As taxas de efetividade com a terapia de manutenção com o uso da metadona variam de 20% a 70%. Com doses mais baixas, entre 20-40 mg/dia, consegue-se suprimir a abstinência, porém, podem não ser suficientes para diminuir o desejo ou bloquear os efeitos de outros opioides³. Com doses superiores à 120 mg, consegue-se resposta terapêutica ideal³. Estudos demonstram que a terapia com metadona melhora a manutenção do tratamento, diminui o uso ilícito de substâncias e está associada à diminuição da atividade criminal³.

Indivíduos com transtornos do uso de opioides não são atraídos pela terapia de reposição a longo prazo³. Neste caso, utiliza-se uma terapia de substituição com buprenorfina, por exemplo, que é gradualmente reduzida e substituída por naltrexona para promover abstinência sustentada ao opioide³. A naltrexona bloqueia os efeitos eufóricos dos opioides ao atuar como antagonista dos receptores opioides³. Suas baixas taxas de adesão prejudicam sua administração, apesar de sua eficácia possuir resultados promissores em recentes estudos³. A naltrexona possui fácil administração, não induz tolerância e não é viciante, no entanto, este medicamento pode aumentar o risco de overdose em indivíduos que retomam o consumo de drogas ilícitas³. Mortes por overdose associadas à naltrexona são 3 a 7 vezes maiores do que aquelas associadas ao uso da metadona³.

Como exposto, a buprenorfina e a naloxona demonstraram ser eficientes para a dependência de opioides, no entanto, a recidiva e a recorrência ainda são comuns¹⁰. Resultados eficazes e promissores podem ser alcançados através da medicina personalizada e da farmacogenética¹⁰. Estes temas têm chamado atenção dos pesquisadores nos últimos anos, porém, estes trabalhos se concentraram nos mecanismos dos receptores opioides e nos efeitos analgésicos, ao invés da dependência em si¹⁰.

Diversas abordagens genéticas clássicas demonstraram que existe influência genética na adição¹⁰. Enquanto abordagens genéticas clássicas mostraram que o vício é hereditário, estudos de genética moleculares sugerem que os comportamentos específicos relacionados à dependência estão associados a genes específicos^{1,10}.

Diversos genes foram associados ao vício e esses genes podem ser classificados em dois sistemas: dopaminérgico e o sistema MOR^{1,10}. Polimorfismos de nucleotídeo único no sistema dopaminérgico estão associados à dependência de heroína, o gene do receptor da dopamina D4 foi associado à busca de novidades e a propensão à assumir riscos e diversos genes no sistema MOR foram relacionados à

dependência de opioides^{1,10}.

Portanto, muitos genes têm sido associados à dependência aos opioides, sugerindo que este transtorno é mais provável uma doença completa do que um único distúrbio genético^{1,10}. O desenvolvimento de escores para análise poligênica deste risco pode ser um promissor instrumento para avaliar a relação entre fenótipos comportamentais e marcadores genéticos, prevenindo assim, o risco de dependência de opioides¹⁰.

O vício em opioides é um transtorno mental crônico, que geram nos indivíduos recaídas e remissões ao longo da vida, além de estarem sujeitos ao desenvolvimento dos fenômenos de tolerância e abstinência¹⁰. Em comparação com o tabagismo e o consumo de álcool, a dependência dos opioides é menos prevalente, entretanto, impõe um grande peso aos sistemas de saúde, de justiça criminal, além de custar bilhões de dólares aos países devido à recente epidemia dos opioides prescritos¹⁰. O seu tratamento medicamentoso pode exercer um importante papel na prevenção de recaídas, overdoses e na capacitação destes indivíduos no contexto social, prolongando assim os períodos de abstinência¹⁰.

A crise dos opioides que assombra os Estados Unidos nas últimas décadas aumentaram a conscientização do público e intervenções eficazes são urgências necessárias¹⁰. Medicamentos para a dependência de opioides, como metadona e buprenorfina, são utilizados para tratar estes indivíduos, ao reduzir a intensidade dos sintomas e abstinência e o desejo de consumir estas drogas¹⁰. A naloxona é usada para o tratamento da overdose ou na intoxicação por opioides¹⁰. A recidiva e a remissão dos pacientes dependentes ainda é muito comum, embora diversas medicações eficazes estejam disponíveis¹⁰.

O uso abusivo e a dependência de analgésicos prescritos, heroína, fentanil e seus análogos necessitam de métodos preventivos universais e direcionados^{2,3,4,9,12}. Reduzir prescrições inadequadas é uma intervenção primordial na diminuição do uso indevido de opioides². Através de novas diretrizes e melhor educação médica para o uso destas drogas no controle da dor, observou-se à redução da super-prescrição, porém, as taxas de prescrição de morfina nos Estados Unidos ainda são altas, chegando a 178 bilhões de miligramas de morfina em 2017².

Outras medidas incluem a criação de novas medicações mais seguras no controle da dor e formulações de dissuasão ao abuso em medicamentos opioides existentes^{2,4,9,12}. Estas medicações contêm propriedades que tornam o uso intencional

mais difícil e menos gratificante². Embora eles estejam disponíveis há alguns anos, representam uma pequena parcela do total de prescrições de opioides². Através das formulações de dissuasão ao abuso, obtém-se vantagens de segurança aos opioides, porém, elas não os tornam menos viciantes¹². Dessa forma, essas apresentações não devem ser consideradas como uma forma de estratégia de prevenção primária para a dependência¹².

São imprescindíveis mais pesquisas sobre dor e o distúrbio do uso abusivo dos opioides para melhor compreender a neurobiologia dessas patologias, com o intuito de ajudar à ampliar intervenções mais eficazes de prevenção e tratamento^{2,12,14,15}. As estratégias devem focar na prevenção de novos casos de adição de opioides (prevenção primária), no reconhecimento de casos precoces (prevenção secundária) e na garantia de acesso aos tratamentos eficazes contra a dependência (prevenção terciária)^{12,14,15}.

A abordagem primária objetiva-se impedir o início do transtorno do uso de substâncias relacionadas aos opioides, melhorando o conhecimento e a conscientização da comunidade, divulgando informações de vigilância e auxiliando no desenvolvimento de políticas públicas e infraestruturas que apoie a redução de danos^{12,14,15}. Um grande aspecto desta abordagem é confrontar o estigma associado a este transtorno, que limita os indivíduos a procurarem serviços eficazes¹⁴. Para tal, deve-se educar à comunidade que o transtorno do uso de opioides é uma doença médica e necessita de acesso aos serviços de tratamento assistido e aconselhamento comportamental em saúde, para melhorar a recuperação e apresentar menores taxas de recaída^{14,15}.

Além disso, os profissionais de saúde devem ter mais cautela ao prescrever opioides para o tratamento da dor, com o intuito de reduzir à incidência de dependências iatrogênicas¹². Evidências relatam a falta de eficácia no tratamento a longo prazo para a dor crônica, em que prescrições destas medicações aumentaram na última década, enquanto o uso de analgésicos não opioides diminuiram¹².

Esforços para promover a prescrição adequada de opioides é uma estratégia chave para reduzir o suprimento destas drogas à indivíduos vulneráveis ao uso indevido^{14,15}. A educação de prescritores e médicos é fundamental para esta abordagem, em que existem diversos programas sobre o reconhecimento e cuidados com o abuso de substâncias^{14,15}. Estudos demonstraram que a participação destes profissionais em programas educacionais melhora o conhecimento, atitude e confiança na hora de prescrever uma droga opioide^{14,15}.

A abordagem da dor deverá ser manejada respeitando as escadas propostas

pela OMS, com a substituição por analgésicos não opioides e abordagens não farmacológicas^{6,12}. Os profissionais de saúde devem, portanto, aperfeiçoar o conhecimento no manejo da dor, reconhecendo a necessidade de equilibrar os benefícios dos opioides no seu gerenciamento, além de identificar potenciais riscos atribuídos à estas medicações, principalmente com o seu uso crônico^{6,12}.

A prevenção secundária objetiva à abordagem das populações com maior risco de desenvolverem adição, devido fatores de riscos biológicos, psicológicos ou sociais^{12,14,15}. Deve-se identificar e tratar os indivíduos com adição em opioides, com o intuito de reduzir o risco de overdose, o dano psicossocial, transição para o uso de drogas injetáveis, além de complicações médicas^{12,14,15}.

Alguns indivíduos ocultam sua condição, trazendo dificuldades no diagnóstico da dependência de opioides^{7,12}. Dessa forma, prescritores devem buscar informações adicionais através de anamnese minuciosa dos pacientes^{7,12}. Além disso, como ferramenta adicional, pode-se utilizar a toxicologia da urina ou pesquisa de substâncias com risco de adição no sangue, com o intuito de verificar o histórico de ingestão referida pelo paciente ou familiares^{7,12}.

As estratégias de prevenção terciária se concentram nos pacientes com doença estabelecida e incluem medidas terapêuticas e de reabilitação^{14,15}. Seu objetivo é impedir mortes por overdose, complicações médicas, degeneração psicossocial e doenças infecciosas relacionadas à injeção^{12,14,15}. O vício, como o que ocorre em outras doenças crônicas, geralmente é refratário à cura, mas seu tratamento eficaz e a recuperação funcional destes indivíduos são possíveis^{14,15}.

Esses pacientes necessitam da garantia e expansão do acesso e eficácia no tratamento da dependência de opioide, além do aumento da disponibilidade de drogas antagonistas, como a naloxona^{2,12}. O aumento na disponibilidade ao acesso à naloxona, um antídoto dos opioides, pode evitar mortes por overdose e reverter a depressão respiratória¹². O fornecimento desta medicação a familiares de pacientes adictos e socorristas não paramédicos pode ser uma estratégia eficiente para combater estas complicações¹².

O tratamento da adição aos opioides engloba farmacoterapias e abordagens psicossociais, como tratamento residencial, programas de ajuda mútua (por exemplo, Narcóticos Anônimos) e terapias cognitivo comportamentais^{12,14,15}. Estas modalidades podem ser usadas como abordagens independentes ou em adição ao tratamento farmacológico^{12,14,15}.

A farmacoterapia para a dependência de opioides incluem a manutenção de agonistas, como a metadona, agonistas parciais, como a buprenorfina, além do tratamento com antagonistas, como a naltrexona e a naloxona^{12,14,15}. Diversas evidências demonstraram que o tratamento com metadona ou buprenorfina reduziu o risco de morte em 60% e 40%, respectivamente^{14,15}.

Por fim, estratégias de prevenção terciária também incluem abordagens de redução de danos^{12,14,15}. Com o insucesso do modelo proibicionista à partir do aumento mundial do consumo de drogas, compreende-se os usuários em duas perspectivas: moral/criminosa e da doença. Essas perspectivas geram um processo de estigmatização e criam barreiras para a inclusão social e para o próprio tratamento, uma vez que o rótulo atrelado aos usuários de drogas dificulta o acesso às instituições de saúde¹⁶.

As práticas de redução de danos baseiam-se em princípios de pragmatismo, tolerância e compreensão da diversidade¹⁶. O pragmatismo compreende a necessidade de ofertar serviços de saúde à todos, inclusive àqueles que têm problemas com álcool e drogas¹⁶. As estratégias se baseiam em ações preventivas, como substituição de seringas usadas por seringas estéreis e descartáveis, a distribuição de preservativos com o intuito de prevenir doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e orientações sobre serviços de saúde para a realização de exames e de tratamentos para problemas clínicos e para a dependência de drogas^{12,14-16}.

No que tange indivíduos viciados em opioides, como heroína injetável, evidências relatam que o acesso à programas de trocas de seringas pode precaver infecções pelo HIV, porém, estes esforços são menos eficazes na prevenção de infecção pela hepatite C, que demonstrou crescente aumento em usuários jovens^{12,14,15}.

Além do mais, ações de tratamento incluem a discussão de metas intermediárias e procedimentos aos usuários, valorização das relações sociais e com a comunidade, proteção às situações de riscos, apoio psicológico, implantação de programas multidisciplinares visando o acesso aos serviços de saúde e de assistência social, além de terapias de substituição de uma droga por outra de menor risco¹⁶.

Diversas drogas fazem parte da terapia de substituição, e incluem a metadona, a buprenorfina e a naloxona, utilizadas no tratamento da dependência de opioides e adotadas por diversos países, como o Brasil¹⁶. Apesar do alto custo destas medicações, que impedem sua maior disseminação na prática, sua disponibilização e as orientações quanto ao seu uso têm sido uma estratégia importante para reduzir o risco de intoxicações agudas, do seu consumo, além de estabilidade no uso ou prevenção de

doenças associadas¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os opioides constituem as drogas de escolha para o tratamento da dor e o seu uso de maneira adequada é um enorme desafio ao profissional de saúde. Mais de 2 milhões de americanos apresentam transtorno de uso de opioides, e em 2016, mais de 42.000 indivíduos morreram por overdose de opioides, refletindo o impacto que as prescrições inadequadas destas medicações possuem.

Essas drogas opioides, analgésicos prescritos e drogas ilícitas, como a heroína, exercem seus efeitos farmacológicos envolvendo o sistema opioide endógeno, onde atuam como agonistas de diversos receptores, levando à analgesia e efeitos recompensadores. Além disso, esses receptores estão presentes em diversas regiões do sistema nervoso central que regulam as emoções e ao comportamento, gerando ansiedade, depressão e adição.

A crise dos opioides levou diversas intervenções que incentivam maior cautela em sua prescrição, incluindo diretrizes para o manejo da dor aguda e crônica. Devido a etiologia biopsicossocial e multifatorial do processo álgico, estas medicações não demonstraram ser efetivas se o levarmos em consideração à ineficiência do sistema de saúde, a má prescrição, além dos componentes afetivos e fatores psicossociais que estes indivíduos estão inseridos.

Em decorrência das prescrições excessivas dos opioides, o vício, overdoses e taxas de mortalidade atingiram proporções epidêmicas. Seu uso como modalidade única é fortemente desencorajada e a dor necessita de uma abordagem multidisciplinar, que abrange estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico. Portanto, são imprescindíveis mais pesquisas sobre dor e o distúrbio do uso abusivo destas drogas, reforço constante na educação de prescritores, reconhecimento da dependência em tempo ágil, além, claro, da garantia de acesso aos tratamentos eficazes contra à adição.

REFERÊNCIA

1. Bicca C, Ramos P, Campos V. Projeto Diretrizes: Abuso e Dependência dos Opioides e Opíáceos. Associação Médica Brasileira, 31 de outubro de 2012.
2. Volkow ND, EB Jones, Eb Einstein, EMWargo. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jama psychiatry. 2018. 3126 Published online December 5, 2018.
3. Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. American Journal of Psychiatry, 173(1), 18–26, 2016. doi:10.1176/appi.ajp. 2015.15020262.

4. Park K, Otte A. Prevention of Opioid Abuse and Treatment of Opioid Addiction: Current Status and Future Possibilities. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 21(1), 2019. doi:10.1146/annurev-bioeng-060418-052155
5. Kraychete D, Garcia J, Siqueira J. Recomendações para o uso de opioides no Brasil: Parte IV. Efeitos adversos de opioides. *Rev. Dor* vol.15 no.3, São Paulo. Julho/Setembro 2014. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20140047>.
6. Ministério da Saúde. Dor Crônica: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS no1083, de 02 de outubro de 2012. Retificado em 27 de novembro de 2015. Revoga a Portaria no859/SAS/MS, de 04 de novembro de 2002.
7. Kraychete D, Garcia J, Siqueira J. Recomendações para uso de opioides no Brasil: parte I. *Rev. dor* vol.14 no.4 São Paulo Oct/Dec 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132013000400012>.
8. Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese S. Current perspectives on the opioide crisis in the US healthcare system: a comprehensive literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May; 98(20): e15425. doi: 10.1097/MD.00000000000015425.
9. Stein, C. (2018). New concepts in opioid analgesia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. doi:10.1080/13543784.2018.1516204.
10. Wang SC, Chen YC, Lee CH, Cheng CM. (2019). Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 4294. doi:10.3390/ijms20174294.
11. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2019. doi:10.1111/nyas.13989.
12. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, Alexander GC. (2015). The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. *Annual Review of Public Health*, 36(1), 559–574. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122957.
13. You B, Bi H, Galaj E, Kumar V, Cao J, Gadiano A, Newman H. (2018). Dopamine D3R antagonist VK4-116 attenuates oxycodone self-administration and reinstatement without compromising its antinociceptive effects. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/s41386-018-0284-5.
14. Salmond S, Allread V. A Population Health Approach to America's Opioid Epidemic. *Orthop Nurs*. 2019 Mar; 38(2): 95–108. doi: 10.1097/NOR.0000000000000521.
15. Mercadante S. Potential strategies to combat the opioid crisis. *Expert Opinion on Drug Safety* 2019. doi:10.1080/14740338.2019.1579796.
16. Gomes T, Vecchia M. Estratégias de redução de danos no uso prejudicial de álcool e outras drogas: revisão de literatura. *Ciênc. saúde colet*. 23 (7) Jul.2018. Doi: 10.1590/1413-81232018237.21152016.

USO DA VARFARINA NA FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR

WARFARIN USE IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Vinicius J Stutz¹; Mario C A Perez²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Fibrilação atrial, novos anticoagulantes orais, varfarina

Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, warfarin

RESUMO

Introdução: A fibrilação atrial (FA) é uma das arritmias encontradas com maior frequência na prática clínica, acometendo mais de 1% da população em geral. No Brasil, são cerca de 1,5 milhões de pacientes com esta doença. Pacientes com FA apresentam cinco vezes mais risco de sofrer um acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI). No manejo de tais pacientes, anticoagulantes orais incorporados mais recentemente no mercado, como a rivaroxabana e a dabigatrana, têm se destacado em relação à varfarina, evitando com maior taxa de sucesso a ocorrência de AVEI. As principais diretrizes norte-americanas já apontam no sentido de que o uso desses novos anticoagulantes orais é preferencial à administração da varfarina. **Objetivo:** Identificar e comparar a eficácia, segurança e outros aspectos dos novos anticoagulantes orais com a varfarina em pacientes com FA. **Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos científicos de bases de dados bibliográficos como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e SciELO. **Discussão:** A introdução, nos últimos anos, de novos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, incluindo os inibidores diretos da trombina e inibidores do fator Xa, passou a oferecer uma alternativa eficaz para a prevenção do AVEI em pacientes com fibrilação atrial, podendo superar muitas das limitações do uso de tais fármacos, como a varfarina. Os novos fármacos têm um perfil farmacocinético previsível, não requerendo monitoramento regular de anticoagulação. Além disso, eles apresentam outras vantagens em relação à varfarina: são menos susceptíveis a interações alimentares; são utilizados em doses fixas; têm alta biodisponibilidade e farmacocinética previsível, de forma que uma rotina de monitorização do efeito anticoagulante não se revela necessária, oferecendo maior comodidade ao paciente; e atingem o efeito anticoagulante rapidamente, eliminando a necessidade de

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

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

coadministração de heparina parenteral no início do tratamento. Em razão desses fatos, esses fármacos passaram a ser considerados pelas principais diretrizes americanas como a melhor opção (primeira escolha) para o tratamento da FA não valvar.

Considerações Finais: A comparação entre varfarina e os novos anticoagulantes orais demonstra uma superioridade, ou pelo menos a não inferioridade, dos novos anticoagulantes em relação à varfarina. Com as recomendações constantes nas novas diretrizes, os novos anticoagulantes orais estão ganhando, cada vez mais, espaço no tratamento da FA.

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation (AFib) is one of the most common arrhythmias in clinical practice, affecting more than 1% of the general population. In Brazil, there are about 1.5 million patients with this disease. Patients with AFib are five times more prone to suffer an ischemic stroke (IS). New oral anticoagulants like rivaroxaban and dabigatran are emerging in clinical practice. In relation to warfarin, they seem to be better for the management of patients with AFib, with somewhat higher rates of prevention of IS. Indeed, North American guidelines already point out that new oral anticoagulants are preferred over warfarin. **Objectives:** To identify and compare the efficacy, safety and other pharmacological aspects of the new oral anticoagulants in regard to warfarin in patients with AF. **Methods:** Literature review based on scientific articles from bibliographic databases such as PubMed, BVS (Virtual Health Library) and SciELO. **Discussion:** The introduction of new oral anticoagulants in recent years, including direct thrombin inhibitors and inhibitors of factor Xa, has offered a new alternative for the prevention of IS in patients with AFib that may overcome many of the limitations of the vitamin K antagonists, such as warfarin. The new drugs have a predictable pharmacokinetic profile and do not require regular anticoagulation monitoring. They also have other advantages over warfarin; they are less susceptible to food interactions and are used in fixed doses. Due to their higher bioavailability and predictable pharmacokinetics, the monitoring routine of their anticoagulant effect is not necessary, offering greater comfort to patients. In addition, since they rapidly reach their anticoagulant effect, the need for parenteral heparin co-administration at the beginning of treatment is eliminated. Therefore, the main US guidelines on the issue have been recently regarding such drugs as the first choice for the treatment of nonvalvular AFib. **Conclusions:** The comparisons between warfarin and the new oral anticoagulants demonstrate a superiority, or at least non-inferiority, of the new anticoagulants to warfarin

in the treatment of AFib. In fact, considering their inclusion in recent guidelines, the new oral anticoagulants have gained even more importance in the treatment of AFib.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma das arritmias encontradas com mais frequência na prática clínica, acometendo mais de 1% da população em geral, sendo que no Brasil são cerca de 1,5 milhões de pacientes acometidos pela condição.¹ Possui perfil dinâmico, incluindo aspectos fisiopatológicos e etiológicos complexos, que estão interligados a questões epidemiológicas, como o envelhecimento da população mundial, o aumento da presença de comorbidades e certos perfis genéticos.² O risco de desenvolver FA se aproxima de 25% em pessoas com 40 ou mais anos de idade.³

Classificada entre as taquiarritmias supraventriculares, a FA é caracterizada pela incoordenação das atividades elétrica e mecânica atriais, o que leva a deterioração da função de tais câmaras e propicia a estase sanguínea local. Devido exatamente a essa estase, acrescido de defeitos estruturais e alterações no equilíbrio trombose-antitrombose, a FA gera um elevado risco da formação local de trombos que, lançados na circulação arterial sistêmica, podem atingir os vasos encefálicos, causando o acidente vascular encefálico (AVE) cardioembólico. Pacientes com FA apresentam risco cinco vezes maior de sofrer um AVE, notadamente o isquêmico. Há que se destacar ainda que os AVE's isquêmicos ocasionados por FA estão associados com elevadas taxas de mortalidade e incapacidade funcional.¹

No Brasil, o AVE é a segunda causa mais comum de morte, perdendo apenas para o infarto agudo do miocárdio. Aproximadamente 90% dos acidentes vasculares encefálicos são isquêmicos, sendo a FA a principal causa associada. De forma análoga e recíproca, considerada a totalidade dos pacientes portadores de FA, cerca de 90% dos acidentes vasculares encefálicos sofridos por tais pacientes são de origem isquêmica. Em termos de gravidade relativa, o AVE isquêmico causado por FA tende a ser mais grave, por ser mais extenso, recorrente e com maior potencial de transformação hemorrágica.⁴ Os demais casos de AVE em indivíduos portadores de FA, isto é, casos de AVE hemorrágico nessa população, são atribuídos a outros fatores, como a coexistência de hipertensão arterial sistêmica ou, mais comumente, efeito adverso de anticoagulantes prescritos exatamente para a prevenção de tromboembolismo arterial.⁴

Em termos de tratamento da FA, é importante salientar, conforme assinalado acima, que a terapia anticoagulante oral (ACO) é um dos pilares terapêuticos, sendo indispensável para os pacientes com fatores de risco para AVE e fenômenos

tromboembólicos em geral. Tal risco pode ser estimado por escores validados na literatura, como o escore CHA₂DS₂-VASc.⁵

Por mais de 50 anos, a anticoagulação oral crônica foi conduzida somente com os antagonistas da vitamina K (AVK), tendo a varfarina como seu principal representante. Porém, mesmo considerando a grande eficácia deste fármaco na prevenção de AVE isquêmico associado à FA, seu uso se revelava complexo e arriscado devido ao elevado risco de sangramentos, principalmente em idosos. Em razão da interação do fármaco com outros medicamentos e alimentos, a estabilidade crônica de seus efeitos anticoagulantes era variável, havendo necessidade de monitoramento crônico de seus efeitos. Em verdade, pacientes acima dos 75 anos de idade têm incidência de sangramentos, devido à varfarina, aumentada em 5% ao ano.⁶ Assim, para garantir eficácia e segurança do uso da varfarina, é necessário verificar frequentemente o nível de controle através da avaliação do índice INR (*International Normalized Ratio*).⁷

Em razão das limitações anteriormente expostas, com o objetivo de se conseguir uma terapia anticoagulante mais segura e com menores interações medicamentosas e alimentares, foram desenvolvidos anticoagulantes orais que não atuam como antagonistas da vitamina K, os chamados novos – já não tão novos (!), posto que já frequentam a prática clínica há mais de uma década – anticoagulantes orais (NOACs). Um inibidor direto da trombina, a dabigatrana, foi o primeiro agente desse grupo registrado e aprovado pelas principais agências regulatórias mundiais. Posteriormente, foram desenvolvidos outros NOACs, compondo a família dos inibidores do fator Xa, estando atualmente disponíveis três agentes desse grupo (rivaroxabana, apixabana e a edoxabana).⁸ As vantagens principais dos NOACs são o rápido início do efeito terapêutico, menor interação alimentar e medicamentosa e a falta de necessidade de monitoramento laboratorial (do INR), com possíveis ajustes frequentes de dose. Também chamados “anticoagulantes de ação direta”, os NOACS demonstram ser no mínimo tão eficazes quanto a varfarina na redução do risco de ocorrência de AVE isquêmico em pacientes com FA.⁶

Em novembro de 2018, a CHEST, importante revista do *American College of Chest Physicians* (ACCP), publicou uma nova diretriz com as indicações dos NOACs em pacientes com os diferentes tipos de FA. Nesse documento encontra-se assinalado que, em alguns subgrupos de pacientes com FA, há NOACs com melhores evidências de benefício em relação aos demais.⁹

Ainda mais recentemente, no início de 2019, a *American Heart Association* (AHA)

publicou novas diretrizes sobre anticoagulação na FA. Nesse novo documento, a AHA afirma que os NOACs são, de um modo geral, melhores que a varfarina em pacientes com FA, embora a varfarina ainda persista como anticoagulante de primeira escolha em certas situações, como nos pacientes com prótese mecânica valvar e/ou estenose mitral moderada a grave.¹⁰

Dito isto, considerando toda a relevância do assunto no que diz respeito à introdução dos NOACs para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA, o presente estudo visa a comparar a eficácia, segurança, perfil de efeitos adversos e outros aspectos relativos ao uso de tais agentes com a varfarina no tratamento da FA.

OBJETIVO

O presente trabalho tem como fundamento a análise dos estudos publicados nos últimos anos e as novas diretrizes a respeito do uso dos NOACS na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com FA não valvar, especificamente comparando-os com a varfarina – a terapia-padrão ainda mais utilizada em tempos atuais –, no sentido de verificar as vantagens e desvantagens da sua utilização.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica com busca ativa de artigos científicos em bases de dados virtuais internacionais, como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) SciELO, além de alguns artigos selecionados na busca simples através do “Google Acadêmicos”, na perspectiva de obterem-se informações comparando os NOACs com a varfarina em pacientes com FA.

A busca na literatura foi direcionada a artigos de revisão e ensaios clínicos publicados nos idiomas inglês e português, nos últimos 10 anos. Foram também avaliados artigos mencionados nas referências bibliográficas dos artigos analisados, além de diretrizes norte-americanas recentes sobre anticoagulação. Na busca inicial, foram inicialmente encontrados 390 artigos, sendo selecionados 30 com base na leitura dos títulos e resumos. Destes, foram escolhidos 15 artigos para compor o presente trabalho.

Os descritores utilizados para a realização da busca foram: novos anticoagulantes orais; varfarina; e fibrilação atrial, incluindo seus correspondentes em inglês: *new oral anticoagulants; warfarin; and atrial fibrillation*.

DISCUSSÃO

A arritmia cardíaca sustentada mais comum no mundo é a FA, condição que tem uma prevalência estimada em 1–2% em países desenvolvidos. No Brasil, como resultado da emergência das doenças cardiovasculares e da prevalência de fatores de risco, estima-se que a FA seja um problema importante de saúde pública, afetando um número estimado de 1,5 milhões de pacientes. Em verdade, a FA demonstra ser um fenômeno clínico comum em toda a América Latina. Em razão da frequente associação da FA com outras morbidades e mortalidade por todas as causas, essa arritmia representa um custo significativo para a Saúde Pública no mundo inteiro, antecipando-se profundas implicações para a sua prática no futuro.¹¹

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cuja origem reside no funcionamento descoordenado das aurículas com degradação da sua função mecânica. Devido a esta deterioração, os doentes com FA estão sujeitos a um risco aumentado de eventos tromboembólicos, com especial relevância para os acidentes vasculares encefálicos (AVEs) isquêmicos.⁷

A incidência de AVEs é expressamente mais alta em pacientes com diagnóstico de FA, sendo o risco até cinco vezes superior ao da população não afetada. A FA está diretamente ligada a uma incidência crescente de AVE isquêmico com o aumento da idade na população idosa. A Organização Mundial da Saúde (OMS) assinala que 1,9 milhões de indivíduos sobreviveram a um episódio de AVE na América Latina no ano de 2004, sendo que em vinte por cento destes indivíduos o AVE havia ocorrido pela primeira vez. Dados epidemiológicos atuais sugerem que mais de 700.000 casos de AVE foram registrados no Brasil em 2010, com mais de 141.000 mortes atribuídas ao AVE somente naquele ano. Os números demonstram um aumento aproximado de duas vezes em relação às estatísticas divulgadas em 1990, uma tendência vista em muitas nações latino-americanas. De forma ainda mais alarmante, há estimativas de que as mortes por AVE irão pelo menos dobrar até o ano de 2024 na América Latina. Nessa região geográfica, o AVE relacionado à FA revela-se um problema importante principalmente por causa do controle inadequado dos fatores de risco para a FA.^{7,11}

Em termos de impactos prognósticos, os casos de AVE relacionados à presença de FA são considerados de maior gravidade do que aqueles não associados a esta arritmia. Isso se explica devido à maior probabilidade de os eventos neurológicos resultantes comprometerem uma grande extensão de massa encefálica, uma vez que tais fenômenos embólicos mais frequentemente cursam com oclusão da artéria cerebral média proximal, havendo um risco mais elevado de morte hospitalar, bem como de

recorrência do AVE, provocando morte ou incapacidade em cerca de 80% dos doentes; nesses casos, a taxa de mortalidade em um ano chega a quase 50%.^{7,11}

Em razão dos profundos impactos anteriormente discutidos, a prevenção de eventos tromboembólicos arteriais (principalmente para o encéfalo) é o objetivo principal da anticoagulação oral crônica dos doentes com FA. Porém, é necessário que a terapêutica implementada não conduza a um aumento da incidência de eventos hemorrágicos, principalmente intracranianos, dada a elevada incidência de consequências fatais.⁷

Para determinar o risco da ocorrência de AVE em pacientes com FA, o escore CHA₂DS₂-VASc – acrônimo derivado dos termos em inglês: *Congestive heart failure; arterial Hypertension, Age ≥ 75, Age between 65 and 74, Diabetes mellitus, prior Stroke, TIA or thromboembolism, VAscular disease, Sex category [female]*) revelou-se útil em estudos que o validaram, devendo ser utilizado para predizer o risco da ocorrência de um AVE e, conseqüentemente, a necessidade da terapia de anticoagulação crônica. A interpretação desse escore é a seguinte: a obtenção de 0 ponto em homens ou 1 ponto em mulheres indica um baixo risco de AVE isquêmico, o que se traduz em que os riscos associados ao uso de anticoagulantes provavelmente ultrapassam seus benefícios; porém, estando os escores superiores a esses valores, é necessária uma avaliação do risco relativo do aparecimento de sangramentos e a consideração do início da anticoagulação.¹¹

Assim após procedida a avaliação do risco de AVE, para avaliar-se o risco da ocorrência de eventos hemorrágicos, pode-se lançar mão de diversos escores adicionais, como o ATRIA (*AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation*), HEMORR₂HAGES (*Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older [age > 75 years], Reduced platelet count or function, Hypertension [uncontrolled], Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, and Stroke*) e o HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal or liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly [age >65 years] and Drugs [alcohol]*). Dentre esses escores, o HAS-BLED é apontado como aquele que possui o mais confiável valor preditivo para a ocorrência de sangramentos. Porém, mesmo um escore HAS-BLED elevado não contraindica a instituição de anticoagulação, uma vez que o benefício da anticoagulação ainda seja superior nesses pacientes. Nesse sentido, se o valor do escore HAS-BLED for elevado, é necessário que o paciente seja visto mais de perto, com revisões e acompanhamento mais cuidadosos, abordando os fatores de risco de sangramento potencialmente corrigíveis, como a hipertensão arterial sistêmica

descontrolada, INRs lábeis e uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatório não hormonal (AINH).¹¹

Descobertos há mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K (AVK) tornaram-se o tratamento mais efetivo na prevenção do AVE isquêmico nos pacientes com FA. Antigamente, devido ao risco de complicações hemorrágicas, somente pacientes com FA persistente/permanente considerados de alto risco, como aqueles com passado de acidente embólico prévio, portadores de próteses valvares mecânicas e/ou que haviam se submetido a cardioversão elétrica, recebiam esse fármaco como modalidade terapêutica inicial. Nas duas últimas décadas do século passado, foram realizados grandes estudos clínicos controlados que determinaram a importância da prevenção do AVE em pacientes portadores de FA, dando o suporte científico para seu uso clínico atual. Tais estudos demonstraram, de forma indiscutível, o maior benefício dos AVK em relação ao placebo (uma redução média de 64% no risco relativo), bem como o papel discreto (ou até ausente) do AAS nesse contexto.⁸

Apesar dos estudos acima mencionados, o uso clínico dos AVK continuou muito limitado ao longo dos anos subsequentes, devido às suas complexas farmacocinética e farmacodinâmica. Interações medicamentosas comuns e uma pequena janela terapêutica (faixa limite entre eficácia na prevenção de eventos tromboembólicos e aumento do risco da ocorrência de sangramentos) sempre se constituíram nas principais limitações de seu uso e motivo para a necessidade de monitorização frequente do nível de anticoagulação. Em razão desses problemas, os AVK mantiveram-se subutilizados na prática clínica, tendo alguns estudos demonstrado que somente 50% dos pacientes com indicação recebiam recomendação médica para o seu uso, ao passo que apenas cerca de 50% desses pacientes (especialmente no Brasil) tinham exames de controle como o INR adequados. Em sintonia com esses fatos, os avanços experimentados no conhecimento acerca dos fatores de risco para a formação de trombos atriais e ocorrência de eventos embólicos relacionados à FA, bem como do risco de sangramento associado ao uso dos AVK, motivaram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas à otimização da relação risco-benefício do uso crônico de anticoagulantes na prevenção do AVE.⁸

A despeito desses fatos, é importante assinalar que os AVK, sendo o principal a varfarina, continuam a ser uma das abordagens mais utilizadas para a prevenção do AVE nos pacientes portadores de FA, possuindo um nível estabelecido de eficácia elevado; a terapia com dose ajustada de varfarina diminui o risco de AVE isquêmico –

conforme assinalado acima – em até 64% e o risco de morte por todas as causas, em 26%. Porém, como já apresentado, a administração da varfarina requer um controle adequado da anticoagulação. Além disso, de forma temerária, observa-se ainda que muitos pacientes com FA fazem uso de AAS, apesar das evidências de que seu uso é substancialmente menos eficaz do que o da varfarina na prevenção do AVE e que, associados, elevam o risco da ocorrência de sangramentos maiores.¹¹ Assim, uma pergunta que fica é: apesar das evidências científicas acumuladas, por que o uso da varfarina ainda é tão comum? Dito de outra forma, existem alguma vantagem relativa na manutenção de seu uso?

Em uma análise sobre as vantagens da varfarina, se destacam: 1) maior experiência – em relação a outras modalidades de anticoagulação oral crônica – ao longo das décadas, devido ao tempo prolongado de utilização (mais de 50 anos); 2) trata-se do único fármaco ainda com demonstrada eficácia nos pacientes com estenose mitral, portadores de próteses valvares metálicas e com insuficiência renal; 3) o médico tem a percepção da efetividade ou risco do tratamento pela realização periódica do controle através do INR; 4) melhores taxas de adesão e manutenção do tratamento, em razão do baixo custo do medicamento; 5) possibilidade de atenuação de efeitos adversos pela administração de vitamina K ou hemoderivados; e 6) efeito terapêutico prolongado, de forma que o esquecimento da tomada de uma dose habitualmente não interfere na sua atividade terapêutica.⁸

Entretanto, nos últimos anos, a introdução na prática clínica de novos anticoagulantes orais, os NOACs, fármacos que atuam por mecanismo distinto do antagonismo da vitamina K, incluindo os inibidores diretos da trombina e os inibidores do fator Xa, passou a oferecer uma alternativa para a prevenção do AVE em pacientes com FA, alternativa essa que parece superar muitas das limitações do uso dos AVK e do ácido acetilsalicílico. Os NOACs têm um perfil farmacocinético previsível, não requerendo monitoramento regular da qualidade/intensidade da anticoagulação alcançada.¹¹ Além disso, eles apresentam outras vantagens em relação aos AVK, pois são menos susceptíveis a interações alimentares e são utilizados em doses fixas. Devido à sua alta biodisponibilidade e à já assinalada farmacocinética previsível, uma rotina de monitorização do efeito anticoagulante não é necessária, oferecendo maior comodidade ao paciente. Somando-se a isto, o fato de esses agentes atingirem o efeito anticoagulante rapidamente elimina a necessidade de coadministração parenteral da heparina no início do tratamento.²

Por outro lado, um aspecto muito relevante e limitante à incorporação dos NACOs é o seu elevado custo, muito superior ao dos AVK. Esse aspecto tem muitas implicações clínicas significativas, pois a sua suspensão – motivada por questões financeiras ou não –, mesmo que temporária, coloca o paciente sob risco aumentado de eventos embólicos, em razão da perda rápida dos seus efeitos anticoagulantes e possível indução de hipercoagulabilidade paradoxal. Por este motivo, considerados os aspectos sociais envolvidos, grande parte dos pacientes tratados em hospitais públicos recebem AVK. Assim sendo, é importante salientar que, enquanto essa relação de custo/efetividade não for melhor esclarecida, a prevenção de eventos tromboembólicos nos pacientes portadores de FA através uso de AVK continuará sendo entendida como um tratamento consagrado, sendo a manutenção do INR na faixa terapêutica associada a níveis de eficácia excelentes.⁸

De qualquer forma, em uma análise sobre as vantagens dos NOACs, têm se destacado os seguintes aspectos: 1) esses agentes não demandam a administração de terapia de transição com heparina de baixo peso molecular; 2) têm efeito anticoagulante com início e término de ação rápidos; 3) possuem baixa interação medicamentosa; 4) não possuem interação alimentar significativa; 5) associam-se a uma redução importante (em relação aos AVK) do risco de acidente vascular encefálico hemorrágico; e 6) apresentam menor necessidade de controles laboratoriais periódicos – embora o controle periódico do nível de anticoagulação não seja necessário, ainda é necessária a monitorização regular da função renal (para eventuais ajustes).⁸

Entre os NOACs, temos o inibidor direto da trombina chamado dabigatrana e os antagonistas do fator X (da coagulação) ativado (Xa). Pertencem a essa última classe a rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana.

A dabigatrana é um fármaco que inibe de forma direta e reversível a trombina.¹² Os agentes dessa classe farmacológica (inibidores diretos da trombina) bloqueiam a atividade da trombina em dois sítios, a fração livre no plasma e a ligada ao trombo; desta forma, impedem a conversão do fibrinogênio em fibrina. A dabigatrana se liga à trombina de forma univalente (somente no sítio ativo).¹³ Após a administração oral, cuja biodisponibilidade é de 6%, a dabigatrana atinge o pico de concentração plasmática em duas horas, tendo um tempo de meia-vida de 14 a 17 horas, o que torna necessário que sua posologia seja de uma a duas vezes por dia. Sua eliminação ocorre 80% das vezes por via renal. Possui pouca interação com as drogas que envolvem o citocromo P450.¹³ Vale destacar, contudo, que a amiodarona, um fármaco frequentemente utilizado em

pacientes portadores de FA, possui interação farmacocinética, elevando em cerca de 50% os níveis séricos de dabigatrana.¹²

A dabigatrana, em doses de 150 mg duas vezes ao dia, se mostrou superior à varfarina na prevenção do AVE (risco relativo [RR] = 0,66; intervalo de confiança (IC) de 95% = 0,53–0,82; $p < 0,001$], enquanto, em dose menor, não mostrou inferioridade à varfarina. Além disso, também foi constatado que o risco da ocorrência de AVE hemorrágico foi significativamente menor com ambas as doses de dabigatrana em comparação à varfarina. Nesse sentido, o risco de hemorragia intracraniana e sangramentos potencialmente letais revelou-se menor com a dabigatrana do que com a varfarina, embora houvesse um aumento da probabilidade de sangramento gastrointestinal com dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia.¹¹

Além disso, sendo necessária a reversão rápida dos efeitos anticoagulantes da dabigatrana, seja em caso de superdosagem ou por qualquer outra razão, pode ser administrado um antídoto específico, o fragmento de anticorpo monoclonal humano chamado idarucizumab. Esse agente se liga à dabigatrana com forte afinidade – mais de 300 vezes superior à ligação da dabigatrana com a trombina.¹⁴

A rivaroxabana é um inibidor direto do fator Xa.¹¹ Esta classe farmacológica liga-se diretamente ao fator Xa, sem a necessidade de participação da antitrombina III, o anticoagulante natural cuja atividade é intensificada pela administração parenteral de heparina. A atividade dos agentes dessa classe é específica para o fator Xa, sem nenhuma interação ou efeito sobre outros fatores das vias intrínseca ou extrínseca da coagulação e sem efeitos indesejáveis, como a ocorrência de trombocitopenia.¹³ A rivaroxabana tem uma biodisponibilidade oral de cerca de 80%, atinge a concentração plasmática máxima em duas a 4 horas e tem um tempo de meia-vida plasmática de 7 a 11 horas, permitindo, contudo, posologia em dose única diária. Um terço da dose administrada é excretado pelos rins de forma inalterada; outro terço é metabolizado pelo fígado em metabolitos inativos, que são posteriormente eliminados por via renal; e o terço restante, também metabolizado pelo fígado, tem excreção dos metabólitos resultantes pela via intestinal.¹²

Em alguns estudos, a rivaroxabana mostrou não ser inferior à varfarina na prevenção do AVE e da embolização sistêmica. Demonstrou também uma menor taxa de ocorrência de hemorragia intracraniana e hemorragias fatais, quando comparada à varfarina. Porém, as mortes por AVE isquêmico foram comparáveis entre os grupos de tratamento, ao passo que o desenvolvimento de sangramento gastrointestinal foi mais

provável com rivaroxabana do que com a varfarina.¹¹

Em um estudo de revisão sistemática, com meta-análise, a rivaroxabana foi tão efetiva quanto a dabigatrana na prevenção de AVE isquêmico, tendo sido ambos mais efetivos que a varfarina na prevenção em pacientes com fibrilação atrial. Porém, o risco de hemorragia foi significativamente maior com a rivaroxabana do que com a dabigatrana.¹⁵

Assim como o rivaroxabana, a apixabana é um inibidor direto do factor Xa que, após administração oral, atinge a concentração plasmática máxima em cerca de 3 horas e tem um tempo de meia-vida de 8 a 14 horas. A sua excreção ocorre por via renal na forma inalterada e por metabolização hepática.¹² Estudos mostraram ser a apixabana superior à varfarina na prevenção do AVE, tendo sido esse fármaco também associado a uma redução da incidência de AVE hemorrágico e de morte por outros eventos hemorrágicos em comparação à varfarina.¹¹

Em um estudo de análise indireta, a dabigatrana na dose de 150 mg, duas vezes ao dia, e a apixabana na dose de 5 mg, duas vezes ao dia, se destacaram por demonstrar superioridade em relação à varfarina na redução do AVE. Em relação à segurança, não somente esses dois, mas todos os NOACs foram superiores à varfarina na redução da incidência de AVE's hemorrágicos e de hemorragias potencialmente fatais. De qualquer forma, quando se fala do risco de complicações hemorrágicas decorrentes do uso dos NOACs, é importante que assinalar que, assim como a dabigatrana possui o idarucizumab como reversor de seus efeitos, os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxaban) também dispõem de seu próprio reversor, o andexanet.⁹

Outras publicações mostraram que a rivaroxabana não foi inferior à varfarina para a prevenção de AVE e/ou outros fenômenos tromboembólicos em portadores de FA, enquanto a apixabana e a dabigatrana 150mg demonstraram ser superiores em relação à varfarina. Em relação à ocorrência de sangramentos, de forma similar à observada nos estudos anteriormente mencionados, houve incidência menor de hemorragia intracraniana com os NOACs quando comparados à varfarina. A apixabana esteve associada a menores taxas de incidência de quaisquer sangramentos em comparação à varfarina. Já a rivaroxabana e a dabigatrana apresentaram maior tendência a sangramentos gastrointestinais do que a varfarina. Um fator que contribui para elevar a incidência desse evento adverso dos NOACs é o fato de que, enquanto a varfarina requer que sua biotransformação ocorra no fígado para se tornar ativa, os

NOACS já estão presentes nas fezes nas suas formas ativas. Por isso, é necessário muito cuidado ao usar esses fármacos em pacientes com história e/ou alto risco de hemorragia gastrointestinal.²

Outro estudo mostrou que, do ponto de vista neurovascular, a dabigatrana, rivaroxabana e apixabana foram superiores à varfarina na redução do risco de AVE hemorrágico, que notoriamente representa a forma de hemorragia mais grave e temida nos pacientes em uso de anticoagulantes. Outro achado importante nesse trabalho foi a superioridade na redução da incidência de AVE isquêmico observada com dabigatrana, na dose de 150 mg, quando comparada à varfarina.⁴

Assim, pode-se afirmar que os pacientes tratados com os NOACs têm menor risco de sofrerem AVE hemorrágico em comparação aos expostos à varfarina. Entretanto, em termos de mortalidade, não há diferença significativa. Quando um AVE hemorrágico ocorre em um paciente em uso de varfarina ou algum NOAC, a mortalidade gira ao redor de 40%, devido à maior probabilidade de expansão do hematoma intracerebral.⁴

Um estudo realizado pela Cochrane demonstrou um benefício evidente da utilização dos inibidores do fator Xa em pacientes com FA, diminuindo a incidência de AVEs isquêmicos, de hemorragias intracranianas e de outras hemorragias com risco de vida, quando comparados com a varfarina em doses ajustadas.³ De forma análoga, vários outros estudos evidenciaram que os NOACS são no mínimo tão eficazes quanto (não inferiores) a varfarina para a prevenção de AVE isquêmico em pacientes com FA.¹¹

Com o peso da evidência científica acumulada, dois grandes organismos internacionais (CHEST e AHA) liberaram recentemente suas diretrizes acerca do uso dos NOACs na prevenção do AVE isquêmico em pacientes portadores de FA. As diretrizes da CHEST (2018) e da AHA (2019) reforçam o uso dos NOACs como medicação de primeira escolha para a prevenção do AVE isquêmico em pacientes com FA não valvar e sem estenose mitral moderada a grave. Segundo essas diretrizes, se a pontuação obtida no escore CHA₂DS₂-VASc for igual a 0 em homens e 1 em mulheres, não há necessidade de se promover anticoagulação plena. Caso a pontuação no escore for igual a 1 nos homens e 2 nas mulheres, a terapia com NOACs é indicada caso o risco de sangramento estimado pelo escore HAS-BLED seja menor que 3. De forma resolutiva, se for obtido qualquer valor no escore igual ou maior que 2 pontos em homens e 3 em mulheres, a anticoagulação está inequivocamente indicada com os NOACs, devendo ser mantida por toda a vida nos pacientes com FA permanente.^{9,10}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados revistos neste estudo permitem concluir que os NOACs são mais eficazes e seguros do que a varfarina, sendo de mais fácil utilização, além de possuírem menor potencial de interação medicamentosa/alimentar e já contarem com a disponibilidade de agentes reversores específicos, como o idarucizumab para reverter os efeitos dos inibidores diretos da trombina e o andexanet, para inibir os efeitos dos inibidores diretos do fator Xa.

Porém, é importante assinalar que a varfarina ainda é uma droga de boa eficácia, sendo ainda usada amplamente no mundo, devido ao seu baixo custo, o que é particularmente relevante no cenário nacional quando se considera o Sistema Único de Saúde. Mesmo assim, é inegável que os NOACs vieram para somar ao arsenal terapêutico dos fármacos anticoagulantes, ganhando cada vez mais espaço e a confiança dos profissionais de saúde e dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Fernandes A, Andrade A, Cruz C, Oliveira E. Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. Rev Soc Bras Clin Med. 2015 abr-jun;13(2):98-106
2. Darrieux F, Wu T. Terapia anticoagulante na ablação e cardioversão elétrica da fibrilação atrial. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2017;27(3):205-10
3. Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3.
4. Pieri A. Anticoagulantes não antagonistas da vitamina k na prevenção do acidente vascular cerebral. Rev soc cardiol estado de são paulo 2017;27(3):217-22
5. Li SY, Zhao XQ, Wang CX, Liu LP, Liu GF, Wang YL e outros. One-year clinical prediction in Chinese ischemic stroke patients using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores: The China National Stroke Registry. CNS Neurosci Ther. 2012;18(12):988-93.
6. Freitas C, Almonfrey F, Sepulveda M, Miranda R. Terapia anticoagulante no idoso: foco na fibrilação atrial. Rev soc cardiol estado de são paulo 2017;27(3):243-50
7. Miguel L, Ferreira J. Consequências clínicas e económicas da utilização de dabigatrano e de rivaroxabano em doentes com fibrilhação auricular não valvular. Rev Port Cardiol. 2016;35(3):141-8
8. Scanavacca M, Darrieux F. Fatores na Decisão entre os Novos e os Tradicionais Anticoagulantes Orais na Prevenção de Embolia em Pacientes com Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2016; 106(1):1-3
9. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C, Fargo R, Freedman B e outros. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2018; 154(5):1121-1201
10. January C, Wann L, Calkins H, Chen L, Cigarroa E, Cleveland Jr J, e outros. 2019

AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Circulation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2019;140:125–151

11. Massaro A, Lip G. Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial: Foco na América Latina. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(6):576-589

12. Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, Pedro L. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. Angiologia e Cirurgia Vascular. 2012 março; 8 (1); 6-11

13. Flato U, Buhatem T, Merluzzi T, Bianco A. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. Rev Bras Ter Intensiva. 2011; 23(1):68-77

14. Figueiredo I, Lavrador M, Freitas A, Madureira B, Campos C, Gonçalves E, e outros. Atualizações em Coagulação: Os Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs). Rev Port Farmacoter | 2018;10:160-170

15. Bai Y, Deng H, Shantsila A; Lip, G. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017;48:970-6

MARCHA EQUINA EM CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL ESPÁTICA

EQUINUS GAIT DISORDERS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SPASTIC CEREBRAL PALSY

Rafael S. C. Véras¹; Gisela Cristina S. Ferreira²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Marcha Equina, Paralisia Cerebral e Tratamento

Keywords: *Equinus, Treatment and Cerebral Palsy*

RESUMO

Introdução: A paralisia cerebral é uma patologia neurológica que afeta principalmente os pacientes pediátricos. Grande parte dos pacientes apresentam deformidades do sistema musculoesquelético, decorrente da ação da patologia nos tecidos moles. A espasticidade muscular ocorre principalmente nos membros inferiores, levando à padrões de marcha que comprometem a movimentação do paciente podendo leva-lo até a incapacidade de locomoção. Diversas abordagens podem ser utilizadas para minimizar os danos e é necessário saber quando e qual indicar para cada caso. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre os tipos de tratamento para a marcha equina da paralisia cerebral espástica. **Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos científicos na base de dados bibliográficos PubMed, utilizando os descritores *Equinus, Treatment and Cerebral Palsy*. **Resultados e Discussão:** A marcha equina é a deformidade mais comum nos pacientes pediátricos com paralisia cerebral espástica. As abordagens nesses pacientes englobam tratamentos não invasivos e invasivos. Fisioterapia, gesso, órteses de pé e tornozelo e aplicação de toxina botulínica fazem parte do tratamento conservador, enquanto em casos refratários, a cirurgia é uma opção. Todos os tratamentos quando realizados em conjunto apresentam melhor eficácia. **Conclusão:** A abordagem da paralisia cerebral deve ser multidisciplinar. A marcha equina deve ser abordada de forma progressiva visando permanência ou ganho na mobilidade do membro acometido, sendo a abordagem cirúrgica a última opção após alongamento, órteses, gesso e toxina botulínica.

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

² Professora e Médica Ortopedista do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano - UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. Membro da SBOT e da SBOP. giselacrsf@uol.com.br

ABSTRACT

Background: Cerebral palsy is a neurological disorder that mainly affects pediatric patients. Most patients have musculoskeletal system deformities due to the action of the pathology in the soft tissues. Muscle spasticity occurs mainly in the lower limbs, leading to gait patterns that compromise the patient's movement that may lead him to a disability of locomotion. Several approaches can be used to minimize damage and it is necessary to know when and which to indicate for each case. **Objectives** Conduct a literature review on the types of treatment for equine gait of spastic cerebral palsy. **Methods:** Bibliographic review based on scientific articles in the PubMed database using the keywords Equinus, Treatment and Cerebral Palsy. **Results and Discussion:** Equine gait is the most common deformation in pediatric patients with spastic cerebral palsy. The approaches in these patients include noninvasive and invasive treatments. Physical therapy, plaster, ankle-foot orthoses, and botulinum toxin application are all part of conservative treatment, while in refractory cases, surgery is an option. All treatments when performed together have better efficacy. **Conclusions:** The approach to cerebral palsy should be multidisciplinary. Equine gait should be progressively approached in order to maintain or gain mobility of the affected limb, and the surgical approach is the last option after stretching, orthoses, casting and botulinum toxin.

INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral é uma alteração presente no desenvolvimento do cérebro que leva a alterações da movimentação, com presença de hipotonia muscular, desequilíbrio e perda do controle muscular de forma ativa. Possui uma etiologia complexa, que em sua maioria das vezes ocorre no período intraparto do paciente, se dividindo em: malformações do sistema nervoso central, prematuridade, hipóxia e infecções congênitas.¹ Se trata de uma injúria nervosa permanente de caráter não progressivo e que afeta a cognição, a fala, a socialização e a movimentação, essa última através do sistema musculoesquelético ocasionando dificuldades em seu desenvolvimento, gerando assim, deformidades que podem permanecer e piorar progressivamente. A patologia pode apresentar uma vasta gama de acometimentos, de acordo com a área do córtex motor afetada, podendo se apresentar de maneira unilateral ou bilateral. Além disso a paralisia cerebral pode ser subdividida em hipotônica, discinética, espástica, atáxica e mista, e são assim divididas de acordo com a disfunção neurológica presente, sendo a do tipo espástica a mais comum.²

A espasticidade é a presença do tônus muscular exacerbado com contrações

tendíneas intensas decorrentes de uma hiperestimulação do arco reflexo, caracterizando assim, uma das manifestações da síndrome do primeiro neurônio motor. Na paralisia cerebral espástica, as manifestações estarão presentes de forma mais importante dos quatro aos doze anos aproximadamente, e são responsáveis por alterações posturais e da marcha, encurtamento dos tendões, deformidades ósseas, subluxações e luxações de articulações. As alterações acometem os pés e tornozelos em 93% dos pacientes pediátricos com paralisia cerebral e são justificadas pois há um desequilíbrio entre a musculatura com tônus aumentado e as estruturas ósseas, articulares e musculares em contato.³

As deformidades possuem um padrão de evolução que consistem primeiramente na alteração da disposição dos tecidos moles que dão suporte ao osso e posteriormente na deformidade óssea de fato. As alterações do pé são divididas de acordo com a posição do retropé, do médio-pé e do antepé. O pé equino é a deformidade mais prevalente nos pacientes com paralisia cerebral, e é definido como a incapacidade da realização de dorsiflexão maior do que a posição neutra dos pés, consequência da ativação exacerbada dos músculos que compõem o tríceps sural.⁴

O tratamento da marcha equina na paralisia cerebral espástica, engloba abordagens não invasivas e invasivas, que irão contar com o uso de órteses, correção cirúrgica e o manejo do tônus muscular. Os alongamentos da musculatura acometida são considerados uma ótima abordagem para pacientes com deformidade no pé, porém na paralisia cerebral o seu mecanismo fisiopatológico limita sua eficácia. Já o uso das órteses nesses casos é indicado para melhorar o padrão de marcha com a utilização de órteses suropodálicas, que quando associado ao manejo do tônus por alongamentos e mobilizações provenientes de fisioterapia, terapia ocupacional e aplicações de toxina botulínica para diminuir a espasticidade na região, possuem uma boa evolução.^{5,6} Já em casos refratários ou com sintomas graves, a correção cirúrgica através da secção muscular ou tendínea é a melhor abordagem.⁷

OBJETIVO

Primário: Realizar uma revisão bibliográfica sobre os tipos de tratamento para a marcha equina da paralisia cerebral espástica.

Secundário: Identificar qual o tratamento com melhor eficácia para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com paralisia cerebral espástica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos da biblioteca internacional PubMed.

Os descritores utilizados para realização da busca foram: Marcha Equina, Paralisia Cerebral e Tratamento. Seus correspondentes em inglês são: *Equinus*, *Treatment and Cerebral Palsy*. Com o início do levantamento bibliográfico, foram contabilizados 296 artigos. Após esse resultado foram filtrados apenas ensaios clínicos e revisões sistemáticas desse montante, sendo encontrados 91 artigos e posteriormente aplicado um filtro de tempo para os últimos 5 anos, encontrando assim 20 artigos, nos quais foram analisados pela leitura dos títulos e resumos, e excluídos artigos que não abordassem o objetivo deste trabalho. Assim sendo, 16 artigos foram definidos como de acordo com a temática proposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A paralisia cerebral é caracterizada por sintomas que englobam alterações da movimentação, desequilíbrio e perda do controle muscular de forma ativa. Tais sintomas ocorrem devido à uma alteração do neurodesenvolvimento que ocasiona em uma injúria nervosa de caráter não progressivo e permanente afetando a função nervosa, muscular e todo o sistema ósseo como consequência, gerando danos ao desenvolvimento por alterações cognitivas, da comunicação, da socialização e da movimentação.¹ Deformidades, que quando permanentes, levam ao remodelamento ósseo, prejudicando a postura e a marcha. Os acometimentos que a patologia pode gerar são amplos, uma vez que o dano nervoso está relacionado com a área do córtex motor afetada, se manifestando de forma unilateral ou bilateral.²

Sua etiologia é complexa, uma vez que existem diversos fatores que podem determinar o seu surgimento. Possui, sua origem no período intraparto, porém pode ter sua patogênese durante o trabalho de parto ou no período pós-natal. As causas do período pré-natal englobam malformações do sistema nervoso central, infecções congênitas e hipóxia crônica por sofrimento fetal crônico. Já durante o trabalho de parto a principal causa é a hipóxia aguda decorrente de um sofrimento fetal agudo. Durante o período pós-natal, as infecções adquiridas são fatores importantes na patogenia da paralisia cerebral e as meningites possuem uma prevalência elevada quando comparadas à outras infecções. Outro fator contribuinte para o surgimento da paralisia cerebral é a prematuridade, que quando presente ou associada aos outros fatores, deve ser considerada, uma vez que nessa condição diversas alterações podem ser

encontradas nos pacientes pediátricos. Tendo esse conhecimento, fica ainda mais enfatizado que a atenção pré-natal e o acompanhamento do trabalho de parto, são de extrema importância para a prevenção e identificação da paralisia cerebral. Uma triagem adequada das infecções neonatais, principalmente o grupo das TORCH, é importante devido ao potencial risco de acometimento nervoso em casos graves, podendo ocasionar dano nervoso. Um trabalho de parto bem conduzido com avaliação da vitalidade fetal, pode identificar um quadro sofrimento fetal agudo com presença de hipóxia que quando resolvido de forma rápida evitará um dano cerebral. Além do pré-natal bem conduzido para descartar qualquer outra infecção ou sofrimento fetal crônico, principalmente nos casos de prematuridade.⁷

Por se tratar de uma doença com uma patologia complexa, ela se apresenta de várias formas, sendo subdividida de acordo com a característica do acometimento muscular. As subdivisões são: a paralisia cerebral hipotônica, discinética, espástica, atáxica e mista. Dessas, a paralisia cerebral do tipo espástica é a mais prevalente em nosso meio. O tônus de um músculo de caráter exacerbado é identificado por tendões com contrações intensas, e é assim que é definido a espasticidade. Essas manifestações ocorrem pelo fato do arco reflexo estar hiperestimulado caracterizando assim, a síndrome do primeiro neurônio motor. Alterações posturais e da marcha, encurtamento de tendões, deformidades ósseas, subluxações e luxações articulares, são consequências das manifestações da paralisia cerebral espástica e possuem sua maior importância acometendo pacientes de quatro a doze anos. Com uma vasta possibilidade de acometimentos no sistema osteomuscular desses pacientes, foi identificado que em 93% desses pacientes, os pés e tornozelos são os locais com maiores alterações. Tais alterações ocorrem devido a presença de um desequilíbrio entre a musculatura, que está com o tônus aumentado, com as estruturas ósseas, articulares e musculares que fazem contato com o distúrbio.³

Como a grande maioria das alterações estão presentes nos pés desses pacientes, é importante entender como se dá esse processo. Existe uma evolução da deformidade, que consiste primeiramente na alteração da disposição de tecidos moles como músculos, tendões e cartilagens. Esse primeiro evento se dá, pois, o desequilíbrio da musculatura faz com que os músculos espásticos ajam de maneira antagônica aos grupamentos musculares mais flácidos, gerando assim uma deformidade dinâmica que comprometerá a flexibilidade. Posteriormente os tendões, cartilagens e articulações ganharão também um estado de contração, que irá levar ao quadro de deformidade

óssea.⁴

No geral, as alterações que acometem os pés são divididas de acordo com a posição de cada divisão anatômica. Quando analisamos a posição do calcâneo, a deformidade pode ser em relação ao retropé, pode ser em equino, valgo ou em varo, em relação ao médio-pé, pode ser plano ou cavo e em relação ao antepé, pode estar em adução ou abdução. Nos pacientes com paralisia cerebral espástica, as deformidades mais prevalentes são o pé equino, seguido por pé planovalgo e o pé equinovaro. Contudo, qualquer tipo de deformidade é possível de ser observada nos pacientes com paralisia cerebral.³

Quando se trata da gravidade que as deformidades dos pés podem chegar, é necessário entender que existe uma grande variação. Essa variação pode ir de casos leves, com flexibilidade mantida até casos mais graves com rigidez importante limitadora. Com o avançar da patologia, adquire uma movimentação mais rígida e isso é capaz de alterar a marcha, pois afeta o movimento necessário para que os pés gerem um avanço do tronco, possibilitando a consciência da marcha. Manifestações como dores nas regiões acometidas e danos dermatológicos podem ser encontradas em casos mais graves.⁴

O pé equino, que é o mais prevalente na paralisia cerebral espástica, possui como definição, a presença de uma deformidade que incapacita a realização de uma dorsiflexão maior do que a posição neutra dos pés, ou seja, o pé se mantém em posição plantígrada. Isso ocorre pela espasticidade aumentada dos músculos que fazem parte do tríceps sural, em relação aos músculos responsáveis pela dorsiflexão do tornozelo, principalmente as cabeças do gastrocnêmio. Como consequência, há um padrão de pisada com o antepé e o médio-pé se alinhando com os ossos da perna, gerando a deformidade equina. Quando se possui uma característica fixa do tornozelo maior de 10° em relação à posição neutra, é entendido que alterações dinâmicas e cinéticas ocorram, prejudicando a qualidade do tratamento e estabelecendo uma gravidade maior do caso.³

Com a compreensão da patologia, seus acometimentos e sua gravidade, é importante identificar qual abordagem deverá ser realizada para proporcionar uma melhora da qualidade de vida para o paciente e sua família. As abordagens para a marcha equina na paralisia cerebral espástica, englobam manejos não invasivos, como o uso de órteses, uso de gesso, fisioterapia, alongamentos e liberação miofascial e em casos mais graves, fazem parte da abordagem os manejos invasivos como, correção cirúrgica e aplicação de toxina botulínica nos músculos acometidos. Vale ressaltar, que

todas essas abordagens possuem como objetivo, o manejo do tônus muscular desse paciente, para prevenir, tratar e minimizar as deformidades. A indicação de cada uma acontecerá de forma gradual e de acordo com a gravidade apresentada, avançando de conservador para cirúrgico.⁷

Os manejos não invasivos da marcha equina apresentam uma eficácia e bons resultados quando aplicados em conjunto com a administração da toxina botulínica, uma vez que essas abordagens agem diretamente no tônus muscular. Quando se refere as deformidades no pé, a aplicação de alongamentos da musculatura acometida, são considerados uma abordagem eficiente, pois com o alongamento dos músculos flexores plantares há o aumento da flexão dorsal de forma passiva. Entretanto, na paralisia cerebral espástica essa eficiência é prejudicada devido ao seu mecanismo fisiopatológico. O tratamento fisioterápico consiste na aplicação de alongamentos, exercícios de fortalecimento e treinamento no balanço corporal, propriocepção e deambulação.³ Além disso, foi proposto a realização de um treinamento onde foi estimulada uma marcha retrograda em esteiras ergométricas com declive, com a justificativa de que essa abordagem pudesse beneficiar a marcha equina dos pacientes com paralisia cerebral espástica, uma vez que esse treinamento gera uma carga excêntrica nos gastrocnêmicos, melhorando sua flexibilidade. Contudo, foi identificado que essa abordagem não apresentou nenhuma vantagem ao alongamento estático. Como o tempo, o custo e o esforço empregados é maior para sua realização, fica praticamente inviável a utilização desta técnica na prática.⁸

Durante muito tempo, junto com os alongamentos e fortalecimentos, a aplicação de gesso na região acometida foi utilizada no tratamento do pé equino em pacientes pediátricos com paralisia cerebral. A aplicação do gesso tem como objetivo aumentar o comprimento dos tendões e a ativação dinâmica dos músculos que agem na flexão plantar, buscando principalmente uma movimentação funcional e atrasar, ou até mesmo evitar, o procedimento cirúrgico. Porém foi evidenciado que o uso do gesso, apresentou melhora somente da flexão dorsal do pé de caráter passivo por um curto prazo. Contudo, a aplicação do gesso em conjunto com a administração da toxina botulínica nesses músculos espásticos, demonstrou uma vantagem quando comparado ao seu uso isolado.⁹

Diversos protocolos foram sugeridos no manejo combinado do gesso com a toxina botulínica. Os protocolos mais utilizados são, a aplicação única do gesso por três semanas, trocas gessadas a cada duas semanas e trocas seriadas do gesso até que se

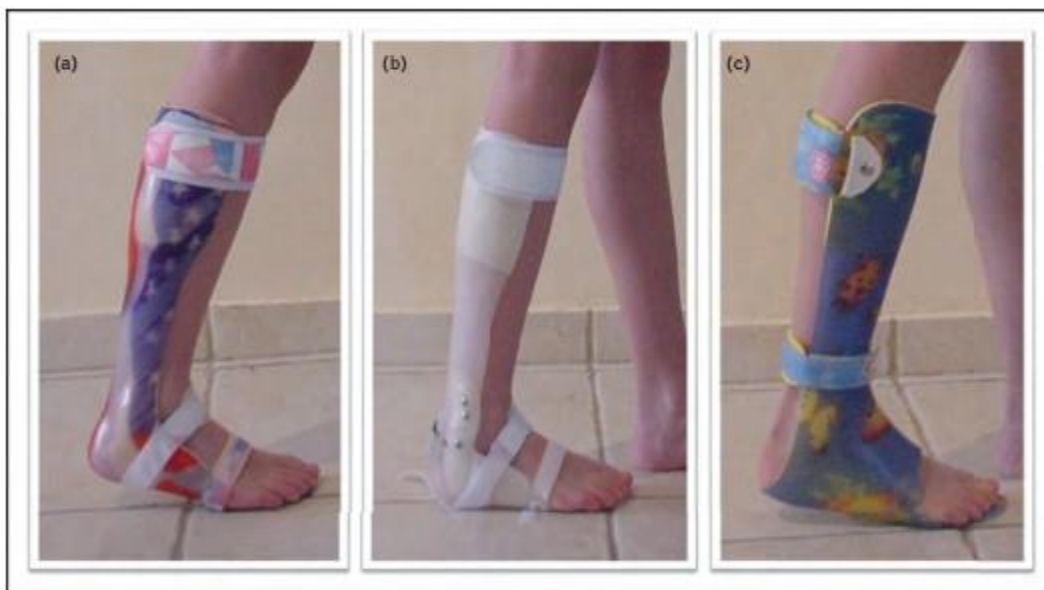
consiga o objetivo definido da amplitude de movimento. O gesso nesses casos é aplicado sempre após o uso da toxina botulínica, visando uma modificação da estrutura muscular da região, com extensão completa do joelho para que assim ocorra o isolamento dos gastrocnêmicos. Foi observado após comparação clínica que, houve um ganho do tônus muscular, melhora da mobilidade articular e melhora da sensibilidade protopática. Porém nenhum protocolo se demonstrou superior a outro, com isso, é sugerido que se faça uma aplicação gessada única, pois garantirá os resultados buscados e uma melhor conveniência para o paciente e seus acompanhantes sem perder sua eficácia.¹⁰

Outra abordagem conservadora utilizada no tratamento da marcha equina nos pacientes com paralisia cerebral espástica é o uso de órteses. Sua indicação visa a obtenção de uma melhora no padrão da marcha em pacientes com alguma mobilidade do tornozelo preservada, mesmo que leve. Isso ocorre de maneira mais eficaz quando associado à outras terapias do manejo do tônus muscular.⁷ Existem hoje diversos modelos de órteses. É estabelecido que nos pacientes com paralisia cerebral espástica a órtese suropodálica é a de escolha, porém não há um consenso sobre qual seria o melhor para cada paciente e sua individualidade. Quando o uso da órtese é inadequado para o caso, é observado que frequentemente há uma diminuição da efetividade do método, podendo até gerar algum revés no tratamento. A maioria dos modelos são compostos totalmente por plásticos e possuem apresentação sólida ou articulada, podendo possuir um bloqueio de flexão plantar ou dorsal. Grande parte das órteses possuem a desvantagem de agir diminuindo a flexão plantar, conseqüentemente ocorre a redução da propulsão gerada no membro inferior e assim diminui a velocidade da marcha durante a caminhada.⁵

As órteses suropodálicas serão escolhidas de acordo com o objetivo para a correção do padrão anormal da marcha do paciente, os modelos mais utilizados são: A órtese rígida, a órtese articulada e a órtese de contra-reação do solo (Figura 1). A órtese rígida agirá restringindo a movimentação do tornozelo, seja durante a marcha ou quando houver estática e é indicada para pacientes que além da marcha equina, também apresentam fraqueza muscular. A órtese articulada possui como característica a livre movimentação da articulação do tornozelo durante a marcha, porém, em posição estática, haverá um bloqueio da flexão plantar. Já a órtese de contra-reação do solo, possui sua estrutura voltada para a região posterior da perna, em contato direto com a tíbia e isso impede a flexão dorsal, mantendo assim o pé sempre em contato com o chão, diminuindo a marcha agachada, que é a marcha presente na tentativa de correção da

marcha equina ou quando ocorre uma hipercorreção do equino pós procedimento cirúrgico. Outra indicação importante das órteses, é durante o período pós-operatório.³

Figura 1 – Órteses Suropodálicas



Órteses suropodálicas rígida (a), articulada (b) e de contra-reação do solo (c) Fonte: Kedem P, Scher DM. Foot deformities in children with cerebral palsy: Current Opinion in Pediatrics, 2015.³

Quando se refere ao manejo invasivo da marcha equina na criança com paralisia cerebral espástica a aplicação da toxina botulínica para diminuição da espasticidade e avanço na mobilidade é a escolha antes de qualquer abordagem cirúrgica. A aplicação da toxina botulínica teve seu início nos anos noventa com o uso da toxina do tipo A. A Toxina botulínica do tipo A é aplicada no ventre muscular por injeção e age na diminuição da espasticidade, pois tem sua ação na placa motora alterando a transmissão da acetilcolina. Devido sua ação, há um ganho considerável na mobilidade do membro inferior para o manejo da musculatura, proporcionando melhorar no padrão de marcha do paciente em tratamento.⁶

No mercado existem diversos produtos derivados da toxina botulínica, cada um com um componente diferente, porém com o mecanismo de ação similar. Devido a esse fato, sua interação com o ventre muscular pode não ser semelhante e por isso a eficiência e a segurança entre eles podem apresentar divergências. Onabotulinum toxina A (Botox), Letibotulinum toxina A (Botulax), Abobotulinum toxina A (Dysport) e Incobotulinum toxina A (Xeomine), são exemplos de toxina botulínica A disponíveis no mercado. Apesar do uso mais rotineiro da Onabotulinun e da Abobotulinum, estudos apontam que as outras toxinas apresentam segurança e eficácia semelhante às essas, gerando mais opções terapêuticas confiáveis aos médicos assistentes.¹¹

Como já descrito anteriormente, o tratamento só será de fato eficaz quando

associado há outras terapias do tônus muscular, além disso, é de extrema importância que a técnica de aplicação esteja sendo realizada de maneira correta. Diversos protocolos sugerem o tempo e a frequência das aplicações para um tratamento com resultado satisfatório, porém estudos atuais demonstram que aplicações únicas da Abobotulinum toxina A (Dysport), são capazes de gerar o efeito desejado para o manejo da espasticidade da marcha equina na paralisia cerebral em crianças com doses de 10 ou 15 U/kg/perna, no tratamento anual.¹ Além disso, é demonstrado que não há vantagem na administração da toxina botulínica a cada quatro meses, como sugerido em outros protocolos, do que anualmente, isso resulta em um menor custo de tratamento e menor desconforto do procedimento, físico, psicológico ou emocional.^{12,13,14}

Um grande temor da realização do tratamento botulínico pelos médicos, seria a tolerância de novos pacientes às primeiras doses da toxina. Foi demonstrado que tanto a segurança como a eficácia da toxina botulínica A no tratamento da espasticidade na paralisia cerebral em crianças que nunca receberam uma dose, é similar às crianças que receberam uma preparação para o uso da toxina. Entende-se então que não há necessidade da realização dessa preparação e dose inicial pode ser a mesma que habitualmente é utilizada nos protocolos atuais.¹⁵

Apesar da sua grande eficiência no tratamento, em alguns pacientes as injeções parecem não apresentar o efeito desejado. Essa falha pode ser justificada pela presença de anticorpos que atuam diretamente inibindo o efeito da toxina botulínica A no organismo. Esses anticorpos estão ligados à genética do paciente que pode ser mais sensível à sua produção, combatendo assim a toxina. Em estudo realizado com camundongos, foram identificados anticorpos no soro do grupo que foi exposto ao tratamento com a toxina botulínica A por três anos, enquanto no grupo que foi exposto apenas durante um ano não apresentou anticorpos. Isso sugere que, quanto maior a exposição, maior a chance de produção de anticorpos, indicando que o tratamento seja feito sempre no padrão de um ano com intervalos menores ou aplicações únicas e evitando a exposição a tipos diferentes de toxinas.¹⁶

Quando os tratamentos conservadores não conseguem atingir o objetivo terapêutico estabelecido previamente, se uma contração equina grave é desenvolvida ou quando há dor ou dificuldade no tratamento com órteses, a abordagem cirúrgica é indicada. A cirurgia tem como objetivo aumentar o comprimento dos músculos flexores plantares e pode ser realizada no ventre muscular dos gastrocnêmicos, na junção musculotendínea do sóleo ou no tendão do calcâneo.³ Para se obter um resultado com

uma correção satisfatória, o procedimento deve ser mais distal possível, entretanto haverá um risco de levar o membro à fraqueza devido à um alongamento exacerbado e com isso alterar a marcha após a recuperação por diminuição da propulsão do membro inferior abordado.⁴

Em pacientes que tenha uma contração fixa em todo tríceps sural, está indicada um alongamento do tendão calcâneo em Z, onde é realizado uma incisão transversal no centro do tendão, e suas extremidades são posicionadas paralelamente para gerar deslizamento e finalmente sutura-las com o pé em uma flexão dorsal de -10° . A recuperação ocorre por seis semanas de imobilização e após esse tempo, o paciente poderá ser liberado para se apoiar no próprio peso. Quando houver apenas acometimento do gastrocnêmico, está indicada a cirurgia pela técnica de Vulpius, que é realizada mais proximamente ao nível da fáscia muscular, gerando um alongamento dos gastrocnêmicos. Nessa técnica, é realizado uma secção em V invertido, com o paciente em posição de decúbito ventral, na transição musculo-tendínea e posteriormente suturando as extremidades com o pé em flexão dorsal. Já em pacientes que apresentam uma deformidade em valgo maior do que 10° , poderá ser beneficiado de uma epifisiodesse medial, onde é aplicado um parafuso canulado no malelo medial e acompanhado por radiografias seriadas o crescimento ósseo desse paciente, até que seja possível a retirada do mesmo e ocorra melhora do padrão da marcha e das deformidades.⁴

Como já descrito anteriormente, após o procedimento cirúrgico é fundamental a continuação dos procedimentos conservadores, visando uma melhora do padrão da deformidade da patologia, uma vez que a lesão nervosa permanece e a espasticidade ao continuar, voltará a gerar deformidades. O uso de órteses suropodálicas no pós-cirúrgico desses pacientes se mostrou um eficaz método de manutenção da correção realizada pela cirurgia. Diversas outras abordagens cirúrgicas podem ser realizadas, porém não são tão comuns como as descritas anteriormente. Vale ressaltar que cada paciente deve ser investigado e abordado de forma individualizada para garantir o melhor ganho na qualidade de vida, sempre atentando para todos os aspectos presentes na patologia apresentada.^{4,7}

CONCLUSÃO

A paralisia cerebral é uma patologia que afeta o paciente em diversos aspectos e por isso deve ser abordada de forma multidisciplinar. Desde a vida pré-natal é necessária uma atenção, visando nesse primeiro momento a prevenção.

O acometimento motor deve ser abordado o mais precoce possível, uma vez que com o avançar do tempo e o crescimento do paciente, as deformidades musculares e ósseas podem se instalar. Inicialmente o trabalho fisioterápico e ocupacional são os que apresentam melhor prognóstico para que ocorra uma mobilização do membro acometido. Contudo, a fisiopatologia da doença contribui para que não haja uma resolução completa da alteração muscular do pé equino, sendo necessário avançar nas abordagens.

Sempre mantendo as terapias do tônus muscular, é importante avançar no tratamento. O uso da Abobotulinum toxina A, é capaz de apresentar uma boa eficácia na redução da espasticidade, em doses de 10 a 15 U/kg/perna e com o protocolo de aplicação anual. Não há necessidade de realização de preparo para a toxina e não se deve expor o paciente à mais de um tipo de toxina no protocolo, com o risco de gerar efeitos adversos e até ineficiência do tratamento por produção de anticorpos. Após o efeito inicial da toxina, é indicado a aplicação única de gesso para melhora da amplitude do movimento articular do membro acometido.

Também está indicado o uso de órteses suropodálicas nesses pacientes, seja com ou sem aplicação da toxina botulínica ou cirurgia. As órteses suropodálicas rígida e articulada, são indicadas para pacientes que apresentam marcha equina e agem impedindo a flexão plantar, enquanto a órtese suropodálica de contra-reação do solo, é utilizada para correção de uma possível iatrogênia pós cirurgia, levando o paciente à uma flexão dorsal do pé exacerbada.

Quando se trata de abordagem cirúrgica, é compreendido que as técnicas devem ser individualizadas para cada paciente, visando a correção da deformidade apresentada. Como as deformidades mais comuns na marcha equina acometem os músculos do tríceps sural, as duas técnicas mais utilizadas ocorrem nesses. Se apenas os gastrocnêmicos são acometidos, a técnica de Vulpius é utilizada e é realizada em região mais proximal, impedindo um alongamento exacerbado do músculo e consequentemente, fraqueza. Já quando o tríceps sural é todo acometido é indicado o alongamento do tendão calcâneo em Z, com grande risco de alongamento exacerbado do músculo, por ser realizado mais distalmente.

O tratamento específico da marcha equina deve ser abordado por etapas e de forma mais espaçada possível, quando se trata de meios invasivos, diminuindo o estresse e aumentando a sua adesão. Os alongamentos devem ser sempre mantidos, garantindo sempre a manutenção da movimentação e flexibilidade do membro

acometido, assim como o uso das órteses suropodálicas que será um grande garantidor das alterações corrigidas pela cirurgia.

O paciente com paralisia cerebral não é o único afetado pela doença, sua família também deve ser tratada e acompanhada, principalmente no aspecto psicológico, podendo assim dar todo o suporte que o paciente necessita para conseguir alcançar uma melhora na sua qualidade de vida de acordo com suas limitações.

REFERÊNCIAS

1. Delgado MR, Tilton A, Russman B, Benavides O, Bonikowski M, Carranza J, et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *PEDIATRICS*. 1o de fevereiro de 2016;137(2):e20152830–e20152830.
2. Dursun N, Gokbel T, Akarsu M, Dursun E. Randomized Controlled Trial on Effectiveness of Intermittent Serial Casting on Spastic Equinus Foot in Children with Cerebral Palsy After Botulinum Toxin-A Treatment: *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. abril de 2017;96(4):221–5.
3. Kedem P, Scher DM. Foot deformities in children with cerebral palsy: Current Opinion in *Pediatrics*. fevereiro de 2015;27(1):67–74.
4. Karamitopoulos MS, Nirenstein L. Neuromuscular Foot. *Foot and Ankle Clinics*. dezembro de 2015;20(4):657–68.
5. Wren TAL, Dryden JW, Mueske NM, Dennis SW, Healy BS, Rethlefsen SA. Comparison of 2 Orthotic Approaches in Children with Cerebral Palsy: *Pediatric Physical Therapy*. 2015;27(3):218–26.
6. Hong B, Chang H, Lee S-J, Lee S, Park J, Kwon J-Y. Efficacy of Repeated Botulinum Toxin Type A Injections for Spastic Equinus in Children with Cerebral Palsy—A Secondary Analysis of the Randomized Clinical Trial. *Toxins*. 21 de agosto de 2017;9(8):253.
7. Mulpuri K, Schaeffer EK, Sanders J, Zaltz I, Kocher MS. Evidence-based Recommendations for Pediatric Orthopaedic Practice: *Journal of Pediatric Orthopaedics*. outubro de 2018;38(9):e551–5.
8. Hösl M, Böhm H, Eck J, Döderlein L, Arampatzis A. Effects of backward-downhill treadmill training versus manual static plantarflexor stretching on muscle-joint pathology and function in children with spastic Cerebral Palsy. *Gait & Posture*. setembro de 2018;65:121–8.
9. Tustin K, Patel A. A Critical Evaluation of the Updated Evidence for Casting for Equinus Deformity in Children with Cerebral Palsy: Casting for Equinus Deformity in Cerebral Palsy. *Physiotherapy Research International*. janeiro de 2017;22(1):e1646.
10. Kelly B, MacKay-Lyons M, Berryman S, Hyndman J, Wood E. Casting Protocols Following BoNT-A Injections to Treat Spastic Hypertonia of the Triceps Surae in Children with Cerebral Palsy and Equinus Gait: A Randomized Controlled Trial. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*. 2 de janeiro de 2019;39(1):77–93.
11. Chang H, Hong B, Lee S-J, Lee S, Park J, Kwon J-Y. Efficacy and Safety of Letibotulinum Toxin A for the Treatment of Dynamic Equinus Foot Deformity in Children with Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Toxins*. 18 de agosto de 2017;9(8):252.

12. Hastings-Ison T, Blackburn C, Rawicki B, Fahey M, Simpson P, Baker R, et al. Injection frequency of botulinum toxin A for spastic equinus: a randomized clinical trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*. julho de 2016;58(7):750–7.
13. Delgado MR, Bonikowski M, Carranza J, Dabrowski E, Matthews D, Russman B, et al. Safety and Efficacy of Repeat Open-Label AbobotulinumtoxinA Treatment in Pediatric Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*. novembro de 2017;32(13):1058–64.
14. Tilton A, Russman B, Aydin R, Dincer U, Escobar RG, Kutlay S, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport ®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*. abril de 2017;32(5):482–7.
15. Dabrowski E, Bonikowski M, Gormley M, Volteau M, Picaut P, Delgado MR. AbobotulinumtoxinA Efficacy and Safety in Children with Equinus Foot Previously Treated with Botulinum Toxin. *Pediatric Neurology*. maio de 2018;82:44–9.
16. Oshima M, Deitiker P, Hastings-Ison T, Aoki KR, Graham HK, Atassi MZ. Antibody responses to botulinum neurotoxin type A of toxin-treated spastic equinus children with cerebral palsy: A randomized clinical trial comparing two injection schedules. *Journal of Neuroimmunology*. maio de 2017;306:31–9.

SÍFILIS EM TERESÓPOLIS E O TRATAMENTO DOS PARCEIROS

SYPHILIS IN THE TERESOPOLIS CITY AND TREATMENT OF PARTNERS

Vanessa T. da Silva¹; Ana Paula V. S. Esteves²;

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: sífilis, gestação, parceiro
Keywords: *syphilis, pregnancy, partner*

RESUMO

Introdução: A sífilis continua sendo um grave problema de saúde mundial, nas últimas décadas seus índices aumentam exponencialmente. Cerca de 2 milhões de gestantes são infectadas a cada ano e as repercussões fetais são graves e muitas vezes irreversíveis. **Objetivos:** Conhecer a prevalência da sífilis gestacional em Teresópolis e avaliar o tratamento dos parceiros. **Método:** Estudo retrospectivo, transversal com dados das notificações de sífilis gestacional na Vigilância epidemiológica de Teresópolis entre os anos de 2012 e 2019, obtidos através do SINAN (Sistema de Informação de Agravos e Notificação) e SINASC (Sistema de Informação de Nascidos Vivos), além de pesquisas eletrônicas no *Scielo* e *Pubmed*. **Resultados:** Teresópolis apresentou um aumento de mais de 100% nos casos de sífilis gestacional nos anos de 2016 para 2017, sendo 2018 o ano com maior prevalência. Em 42% dos casos, não havia o estado terapêutico do parceiro na ficha de notificação. **Conclusões:** Mudanças na classificação de sífilis gestacional influenciaram o aumento dos casos nesses períodos, além de falhas na captação da gestante e do parceiro e terapêutica adequada, sendo necessário políticas ativas e planejamento das equipes da área básica de saúde.

ABSTRACT

Background: Syphilis remains a serious global health problem, in recent decades, its rates increased exponentially. About 2 million pregnant women are infected each year and fetal repercussions are severe and often irreversible. **Objectives:** To know a gestational prevalence in Teresópolis and evaluate the treatment of partners. **Method:** Retrospective, cross-sectional study with data from gestational notifications in the Teresópolis Epidemiological Surveillance between 2012 and 2019, using the SINAN

¹ Acadêmica do curso de Medicina da UNIFESO – vanessa-teofilo@hotmail.com

² Professora do curso de Medicina da UNIFESO – anapaulaesteves@me.ufrj.br

(Record and Notification Information System) and the SINASC (Live Births Information System), as well as electronic searches in SciELO and PubMed. **Results:** Teresópolis presented an increase of more than 100% in cases of gestational cases from 2016 to 2017, with 2018 being the year with the highest prevalence. In 42% of cases, there was no therapeutic status of the partner in the notification form. **Conclusions:** Changes in the classification of Syphilis influenced the increase in cases, along with failures in capturing pregnant women and partners and appropriate therapy, being necessary active practices and planning of basic health teams.

INTRODUÇÃO

Mesmo com evidências clínicas e dados epidemiológicos, a sífilis permanece como problema de saúde pública mundial.¹ Vários estudos epidemiológicos mostraram um aumento da sífilis precoce na última década.² No mundo, cerca de 2 milhões de gestantes são infectadas pela sífilis a cada ano.³

No Brasil, 49.013 gestantes e 24.666 crianças com sífilis congênita foram notificadas em 2017.⁴ Grande parte das gestantes não realiza o teste para sífilis durante o pré-natal, e parte das que o fazem não são tratadas adequadamente ou sequer recebem tratamento. Aproximadamente 50% das gestantes não tratadas ou inadequadamente tratadas podem transmitir a doença ao conceito, podendo levar a desfechos diversos como, por exemplo, morte fetal, morte neonatal, prematuridade, baixo peso ao nascer ou infecção congênita.³

Durante o período gestacional, a sífilis leva a mais de 300.000 mortes fetais e neonatais por ano no mundo e aumenta o risco de morte prematura em outras 215.000 crianças.⁴ Dos 350.915 efeitos adversos em 2016, 143.100 foram mortes fetais/natimortos, 61.860 mortes neonatais, 44.132 prematuros/baixo peso e 101.813 crianças infectadas. Sendo que o número de casos notificados de sífilis congênita também tem aumentado em todo o País.⁵

Políticas públicas voltadas para saúde materno-infantil, contribuíram para aumento do diagnóstico precoce e notificações em gestantes, como o uso do teste rápido para sífilis instituído em 2015 pelo Ministério da Saúde, esse teste apresenta excelente sensibilidade e especificidade. Contudo, a subnotificação ainda é um entrave para a vigilância epidemiológica. Conhecer as características psicossociais de gestantes e crianças com sífilis é importante, pois a partir desses dados, são formuladas políticas públicas específicas para o controle da sífilis, e a notificação compulsória é uma ferramenta fundamental.¹

Diante da necessidade de diminuir a subnotificação dos casos de sífilis em gestantes, definiu-se que todos os casos de mulheres diagnosticadas com sífilis durante o pré-natal, parto e/ou puerpério devem ser notificados como sífilis em gestantes e não como sífilis adquirida. ⁴

Outro ponto importante no tratamento da sífilis, como em qualquer outra doença sexualmente transmissível, é a abordagem adequada para tratamento do (s) parceiro (s) sexual (ais) da mulher. O parceiro deverá ser convocado pelo serviço de saúde para orientação, avaliação clínica, coleta de sorologia e tratamento. Além de testados para sífilis, os parceiros também devem ser testados para outras infecções sexualmente transmissíveis (IST). Pesquisas mostram que menos da metade dos parceiros são tratados e isso é um grande problema para o tratamento adequado da mulher e para a reinfeção. ⁶

Um estudo publicado em 2018 avaliou os casos de sífilis durante a gestação entre os anos de 2011 e 2015 no estado do Paraná. Em 64,07% dos casos não houve tratamento do parceiro da gestante, e os motivos mais citados foram: falta de contato da gestante com o parceiro, sorologia do parceiro não reagente e o não comparecimento do parceiro convocado. ⁵

Diante de todas essas considerações, este estudo visou analisar a prevalência da sífilis gestacional e informações a respeito do tratamento dos parceiros no município de Teresópolis, no período de 2012 a início de 2019, com intuito de comparar a evolução desse agravo ao longo dos anos. É de suma importância observar se as medidas para diagnóstico e proteção estão sendo efetivas e se a busca ativa dos parceiros para sorologia e tratamento tem sido eficaz, para reconhecer a necessidade de novas ações estratégicas que visem reduzir esse índice e, consequentemente, as repercussões da doença para o feto.

OBJETIVOS

Primário: Conhecer a prevalência da sífilis gestacional no município de Teresópolis.

Secundário: Avaliar o tratamento dos parceiros.

REVISÃO TEÓRICA

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pelo *Treponema Pallidum*, uma bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas, que pode se apresentar através de formas ativas e latentes e em diferentes estágios clínicos. ² A

doença em seu estágio primário e secundário acarreta maior probabilidade de infecção, uma única exposição a um indivíduo com a sífilis nesses estágios, acarreta um risco de 50 a 60% de infecção. O tempo médio de incubação é de cerca de 21 dias.⁷

É uma doença transmitida por via sexual e vertical (sífilis congênita) pela placenta da mãe para o feto. Outras formas de transmissão podem ser por via indireta (objetos contaminados) e por transfusão sanguínea. A sífilis possui agente etiológico bem definido, formas conhecidas de transmissão e tratamento com excelentes índices de cura, mesmo assim, são observados altos índices de incidência da doença, refletindo a carência de aplicação de protocolos.⁸

A sífilis gestacional pode ser diagnosticada em três tipos de situação: 1) Mulher assintomática para sífilis, que durante o pré-natal, o parto e/ou puerpério apresente pelo menos um teste reagente – treponêmico ou não-treponêmico com qualquer titulação – e sem registro de tratamento prévio, 2) Mulher sintomática para sífilis, que durante o pré-natal, o parto e/ou puerpério e apresente pelo menos um teste reagente – treponêmico OU não treponêmico com qualquer titulação, 3) Mulher que durante o pré-natal, o parto e/ou puerpério apresente teste não treponêmico reagente com qualquer titulação E teste treponêmico reagente, independente de sintomatologia da sífilis e de tratamento prévio.⁴

No Brasil, a notificação atinge apenas 32% dos casos de sífilis gestacional, reforçando a falta de qualidade nos serviços de assistência pré-natal e para o parto. A maioria das gestantes se encontra na fase latente da sífilis, tornando necessário a realização de testes sorológicos para diagnóstico da doença.⁹

Fatores estão associados ao aumento de chance de adquirir a sífilis gestacional, dentre eles: a não realização de pré-natal, gravidez na adolescência, uso de drogas ilícitas pela mãe ou pelo parceiro (principalmente crack/cocaína), a ausência de parceiro sexual fixo e/ou a existência de múltiplos parceiros, baixa escolaridade e nível socioeconômico, multiparidade, acesso limitado aos serviços de saúde e realização inadequada de pré-natal.⁹ Na presença de infecção por sífilis, o rastreio para afastar outras IST é preconizado. A sífilis aumenta cerca de 10 vezes o risco de infecção pelo HIV.⁹

O diagnóstico da sífilis é basicamente sorológico, por isso a importância de todas as gestantes serem testadas no primeiro trimestre de gestação, devendo repetir a sorologia no início do terceiro trimestre por volta das 28 semanas e no momento antes do parto. O teste utilizado é o VDRL, um teste não-treponêmico que pode gerar resultados falso-positivos e, portanto, devem ser confirmados por meio de testes

treponêmicos, os quais são mais específicos, como o FTA-ABS.⁵

Se confirmada a doença, a gestante deve ser tratada concomitantemente com seu (s) parceiro (s) sexual (ais) com uma dose de penicilina benzatina 2.400.000 UI/IM (1.200.00 em cada glúteo), em dose única. Se a sífilis for latente ou com duração ignorada, três séries de penicilina benzatina 2.400.000 UI/IM (1.200.00 UI em cada glúteo), com intervalo de uma semana entre elas. Se o parceiro não realizar o VDRL, ele deverá ser aconselhado a receber o mesmo tratamento da gestante. Após o tratamento, o VDRL quantitativo deve ser repetido mensalmente, sendo que os títulos devem cair duas vezes em 3-4 meses na doença primária e em 6-8 meses na doença secundária.¹⁰

O diagnóstico de sífilis em uma gestante exige a adoção de um programa de acompanhamento intensivo, com ênfase no risco de reinfecção, sendo necessária a realização de VDRL mensalmente após o tratamento.¹⁰

A gestante é considerada inadequadamente tratada se: o tratamento for incompleto, o tratamento for feito com droga que não a penicilina benzatina, parceiro não tratado ou fizer tratamento incompleto, o tratamento for instituído em menos de 30 dias da ocorrência do parto e o tratamento da gestante e do parceiro não forem adequadamente registrados no cartão e no prontuário.¹⁰

A introdução do teste rápido nos parceiros é muito importante, sendo necessário preparo adequado dos profissionais para captação, bem como a extensão da assistência pré-natal para os parceiros, como estratégia no combate à transmissão vertical. A cura concomitante do parceiro deve ser determinante para a cura da gestante.¹¹

Falhas importantes nos centros de atenção primária quanto ao manejo de sífilis gestacional foram detectadas. O acesso a testes e tratamento na maioria das vezes é difícil, e não há estratégias padronizadas para captação e tratamento do parceiro. A responsabilidade de notificá-los é transferida para as mulheres, e o aconselhamento não fornece orientação adequada sobre a gravidade da doença e suas repercussões e nem apoio emocional, não obedecendo recomendações do Ministério da Saúde.¹²

O não tratamento dos parceiros sexuais é um dos principais fatores que dificultam o controle da sífilis congênita. Acredita-se que seja complicada essa captação, pois o diagnóstico de uma infecção sexualmente transmissível traz à tona algumas situações delicadas, como a possibilidade de infidelidade, medo de comunicar o diagnóstico devido ao risco da violência doméstica e medo do término da relação.¹²

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, transversal com dados das notificações de sífilis

gestacional na Vigilância epidemiológica de Teresópolis entre os anos de 2012 e 2019. Foram utilizados os bancos de dados do Sistema Único de Saúde: Sistema de Informação de Agravos de notificação (Sinan – Sífilis em Gestantes); Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc) e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc). O Sinan foi utilizado para acessar o número total de notificações de sífilis na gestação no período e região estudados; o Sinasc para obter dados sobre os nascidos vivos. Para calcular a prevalência, o número total de casos de cada ano foi dividido pelo número de nascidos vivos do ano respectivo.

Pesquisas eletrônicas foram feitas nas bases de dados *Scielo* e *PubMed*, utilizando os descritores: *syphilis* e *pregnancy*. Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) idiomas português e inglês, (V) artigos publicados nos últimos 5 anos. Após estabelecidos os filtros, foram encontrados 401 artigos e selecionados 15 artigos que foram lidos na íntegra para auxiliar na confecção desse trabalho. O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo CEP segundo as normas estabelecidas.

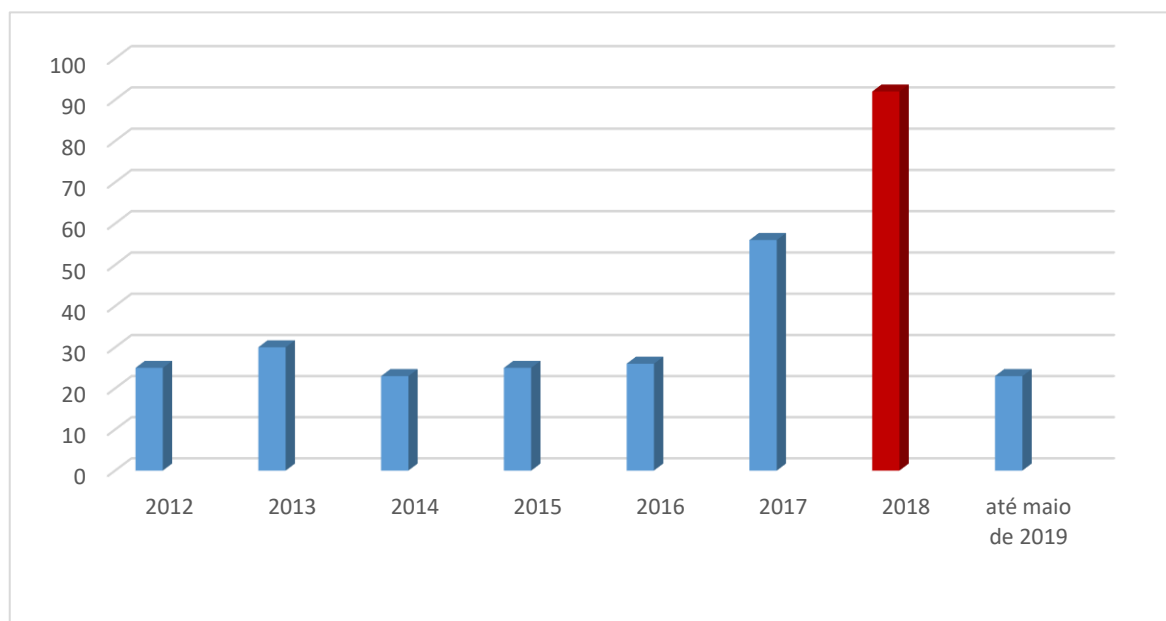
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre 2012 e maio de 2019 foram notificados 303 casos de sífilis durante a gestação. Importante ressaltar que de 2016 para 2017, o número de casos aumentou 115% e de 2017 para 2018, o aumento foi de 64,3% em Teresópolis. O ano de 2018 foi o que apresentou maior índice dentre os anos de 2012 e 2019 (gráfico 1). As gestantes mais diagnosticadas com a doença tinham entre 20 e 25 anos, ressaltando que 20 anos foi a idade mais acometida, acompanhando os dados nacionais publicados pelo Boletim Epidemiológico de Sífilis em novembro 2018 pelo Ministério da Saúde. A partir dos 25 anos, houve redução dos casos com novo pico por volta dos 30 anos de idade (gráfico 2).

Tais dados indicam que como a maioria dos casos de sífilis durante a gestação ocorrem entre 20 a 30 anos, reduzindo após essa idade, é necessário reforço da importância de programas de rastreio e notificação específicos para a fase de maior fertilidade das mulheres, que apresentam também, vida sexual mais ativa.

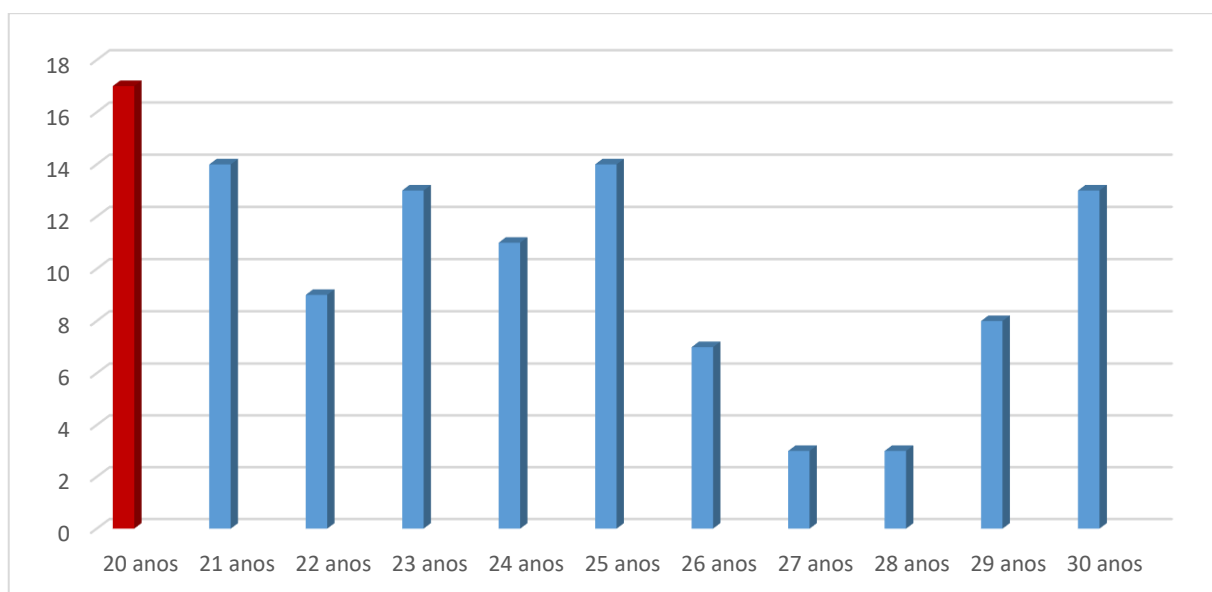
Nos últimos 3 anos, o centro de saúde que registrou mais casos foi o Centro Municipal de Saúde Dr Adalberto Otto (CEMUSA), notificando 18 casos de sífilis durante a gestação, seguido pela PSF Meudon, com 12 notificações.

Gráfico 1 - Total de casos de Sífilis na gestação notificados em Teresópolis divididos por ano.



Fonte: Dados da pesquisa – Fichas SINAN – SMS Teresópolis

Gráfico 2 - Número de casos de sífilis gestacional em Teresópolis nos últimos 3 anos divididos por idade.

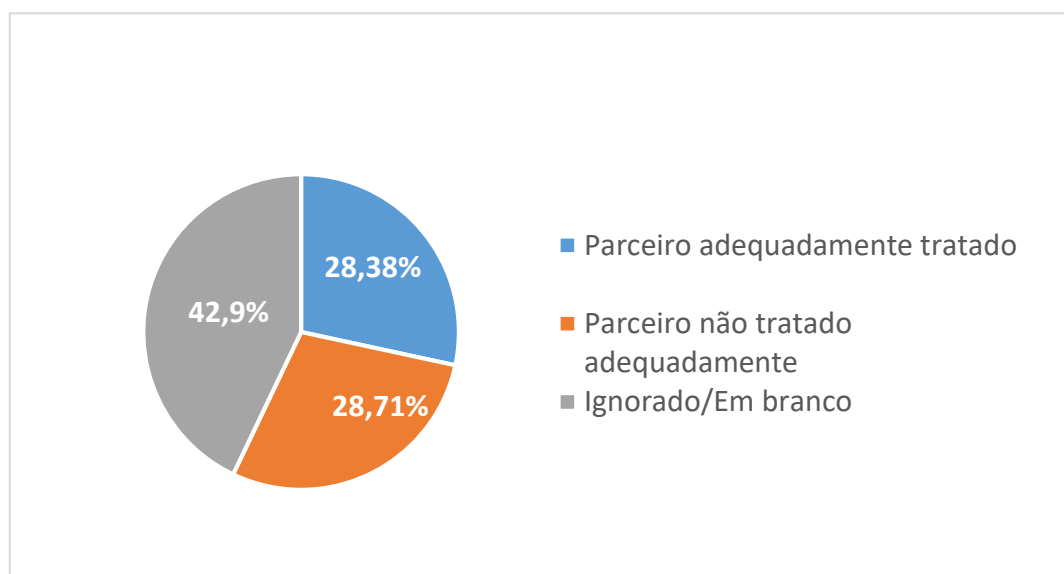


Fonte: Dados da pesquisa – Fichas SINAN – SMS Teresópolis

Com relação ao tratamento dos parceiros, 130 fichas notificadas (42,90% dos casos) apresentavam o campo como ignorado ou em Branco. Em aproximadamente 28,38% dos casos houve o tratamento adequado dos parceiros em concomitância com o da gestante e em 28,71% foi informado que o parceiro não foi tratado de forma adequada. (Gráfico 3). Pode-se observar que a maioria dos casos notificados não apresentavam informação sobre o tratamento do parceiro sexual, demonstrando uma fragilidade do município na captação ativa do mesmo e terapêutica concomitante e

adequada e também a subnotificação.

Gráfico 3 – Informações sobre o tratamento dos parceiros em Teresópolis nos últimos 8 anos.



Fonte: Dados da pesquisa – Fichas SINAN – SMS Teresópolis

A falha no tratamento do parceiro sexual pode explicar, de certa forma, o aumento progressivo dos casos de sífilis durante a gestação em Teresópolis, mesmo que a gestante receba a terapia adequada, é reinfectada. Além disso, o parceiro acaba por transmitir a sífilis para outras mulheres.

Para calcular a prevalência foi utilizado o número de nascidos vivos em Teresópolis nesse período de tempo, dados obtidos através do SINASC e o número de casos de sífilis durante a gestação obtidos através do SINAN (tabela 1).

Os resultados desse trabalho demonstram que a prevalência da sífilis durante a gestação vinha se mantendo entre 10/1000 NV e 12,7/1000 NV nos anos de 2012 a 2016. No entanto, no ano de 2017 houve um aumento de mais de 100% no número dos casos, apresentando uma prevalência de 24,3/1000 NV. Esse aumento aconteceu em todas as regiões do país e tem como uma das explicações a mudança no critério de definição dos casos, que passou a considerar sífilis gestacional, além das diagnosticadas no pré-natal, aquelas identificadas no parto e puerpério instituída pela NOTA INFORMATIVA nº 2-SEI/2017-DIAHV/SVS/MS.⁴

O ano com maior prevalência foi 2018, com 40,3/1000 NV. O ano de 2019 apresenta uma prevalência de 38,7/1000 NV com dados parciais colhidos até maio, porém, como o número de nascidos vivos é reduzido, implica diretamente no cálculo da prevalência.

Ano	Frequência	NV SINASC	Prevalência%	Prevalência (casos/1000 NV)
2012	25	2232	1,12	11,2
2013	30	2356	1,27	12,7
2014	23	2288	1,0	10,0
2015	25	2356	1,06	10,6
2016	26	2097	1,23	12,3
2017	56	2300	2,43	24,3
2018	92	2278	4,03	40,3
2019*	23	593	3,87	38,7
Total	300	16500	1,81	18,1

*Em 2019: dados parciais até o mês de maio.

A elevação constante dos casos de sífilis durante a gestação também pode ser explicada pela implementação dos testes rápidos nas unidades básicas e campanhas para detecção, desabastecimento mundial da penicilina, aumento da cobertura de testagem, aprimoramento nas fichas de notificação associada à uma mudança comportamental, que envolve diminuição do uso dos métodos contraceptivos, sobretudo preservativos, como indicam dados nacionais do Ministério da Saúde.^{13,14} Com relação ao desabastecimento da penicilina, dados nacionais apontam a falta de medicamento em 60% dos estados no início do ano de 2016.¹⁴

Entre outras causas, a taxa de detecção da sífilis gestacional aumentou de 3,5 casos por 100 mil habitantes em 2010 para 17,2 casos por 100 mil habitantes em 2017 no Brasil, 4,9 vezes mais. O estado do Rio de Janeiro, apresenta ainda taxas superiores de detecção comparado à média nacional. A região sudeste apresentou o maior número de casos residentes dentre todas as regiões brasileiras.⁴

O alto número de casos notificados em Teresópolis reflete a ineficácia das medidas de prevenção e acredita-se que a quantidade de gestantes com essa doença seja ainda maior, devido à subnotificação dos casos.

Dados alarmantes mostram que o Sistema Único de Saúde (SUS) gastou em média 2,8 milhões de dólares com procedimentos de médio e alto custo relacionados a IST em 2017 e, grande parte desse valor estava relacionado à sífilis e sífilis congênita. Reafirmando que tal doença é um problema de saúde pública e influência em todos os níveis de complexidade do SUS.⁴

Diante dos problemas expostos, como a falta de notificação adequada dos parceiros, idade das gestantes infectadas e aumento progressivo dos casos, é possível identificar que o mínimo de seis consultas, não têm sido suficientes para garantir a assistência pré-natal de qualidade com diagnóstico precoce e terapêutica adequada.¹⁵

Mesmo com tratamento acessível e disponibilização de testes rápidos, os índices não diminuem e em muitos períodos crescem exponencialmente, demonstrando que

esse agravo merece cada vez mais atenção e medidas de resolução, evitando complicações adversas tanto para o feto, quanto para a mãe.

CONCLUSÃO

Após a realização desse trabalho, foi possível concluir que houve um aumento nos últimos anos dos casos de sífilis em todos os cenários da infecção em Teresópolis. No município esse aumento pode ser justificado pela mudança na classificação de sífilis gestacional, além do tratamento deficitário dos parceiros, que acabam por reinfectar a gestante. Grande parte das fichas de notificação em Teresópolis, apresentam o campo do parceiro como Ignorado/Em Branco, demonstrando a fragilidade do sistema na captação ativa do parceiro. Mesmo a sífilis sendo um agravo de notificação compulsória desde 2010, a subnotificação é um grande obstáculo para melhorias nesse cenário.

Um movimento para incentivar melhorias na qualidade de atenção à gestante e seus parceiros sexuais durante o pré-natal e puerpério de forma integral e ativa, elucidação sobre a doença seja em grupos ou individualmente em cada consulta é de suma importância. A captação dos parceiros e gestantes pode ser feita com participação dos Agentes Comunitários de Saúde, nas visitas normalmente realizadas durante a semana. Sabidamente, a sífilis é uma doença que pode ser resolvida integralmente na Atenção Primária à Saúde, necessitando apenas de um novo planejamento da equipe e projetos de intervenção.

REFERÊNCIAS

1. Soares L, Zarpellon B, Soares L, Baratieri T, Lentsck M, Mazza V. Gestational and congenital syphilis: maternal, neonatal characteristics and outcome of cases. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2017;17(4):781-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042017000400010>.
2. Magalhães M, Basto L, Areia A, Franco S, Malheiro M, Afonso M et al. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Reality in a Portuguese Central University Hospital. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics*. 2017 jun; 39(6): 265-272. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603646>.
3. Nonato S, Melo A, Guimarães M. Sífilis na gestação e fatores associados à sífilis congênita em Belo Horizonte-MG, 2010-2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015 out; 24(4): 682-694. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742015000400010>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Sífilis 2018. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. 16 nov. 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018>
5. Padovani C, Oliveira R, Pelloso S. Syphilis in during pregnancy: association of

maternal and perinatal characteristics in a region of southern Brazil. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. 2018 ago. 9; 26:1-10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2305.3019>.

6. Milanez H. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Why Can We not yet Face This Problem? *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics*. 2016 out. 18; 38(9): 425-227. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1593603>.

7. Tsimis M, Sheffield J. Update on syphilis and pregnancy. *Birth Defects Research*. 2017 mar. 15; 109(5): 347-352. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23562>.

8. Damasceno A, Monteiro D, Rodrigues L, Barmpas D, Cerqueira L, Trajano A. Sífilis na gravidez. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014 jul. 29; 13(3): 89-95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12957/rhupe.2014.12133>.

9. Soares B, Marinho M, Linhares M, Mota D. Perfil das notificações de casos de Sífilis Gestacional e Sífilis Congênita. *Sanare*. 2017 dez; 16(2): 51-59. Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1178/639>

10. Rotinas Assistenciais da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Sífilis. 2013. Disponível em: <http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/obstetricia/sifilis.pdf>

11. Oliveira D, Figueiredo M. Abordagem conceitual sobre a sífilis na gestação e o tratamento de parceiros sexuais. *Enfermagem em foco*. 2011 abril 14; 2(2): 108-111. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/106>.

12. Rocha A, Araújo M, Miranda A, Leon R, Junior G, Vasconcelos L. Management of sexual partners of pregnant women with syphilis in northeastern Brazil – a qualitative study. *Bmc Health Services Research*. 2019 jan. 24; 19(1): 1-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-019-3910-y>.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Sífilis 2017. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. 2017 nov. 7. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>.

14. Marques J, Alves B, Marques M, Arcanjo F, Parente C, Vasconcelos R. Perfil epidemiológico da sífilis gestacional: clínica e evolução de 2012 a 2017. *Sanare*. 2018 dez; 17(2): 13-20. Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1257>

15. Cardoso A, Araújo M, Cavalcante M, Frota M, Melo S. Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita nos anos de 2008 a 2010 em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2018 fev; 23(2):563-574. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018232.01772016>.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA - FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA - A PHYSIOPATHOLOGY AND TREATMENT REVIEW

Rômulo C. A. Leporaes¹; Patricia S. Barbosa²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Púrpura Trombocitopênica Trombótica, Anemia Hemolítica, ADAMTS13.
Keywords: Purpura, Thrombotic, Thrombocytopenic, Anemia, Hemolytic, ADAMTS13.

RESUMO

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma doença rara, caracterizada pela ocorrência de microangiopatia trombótica relacionada ao fator de von Willebrand (FVW), que se não identificada e tratada de forma correta, pode ter curso fatal. Acomete principalmente adultos jovens, sendo mais prevalente em negros e mulheres. **Objetivo:** Esta revisão bibliográfica objetiva trazer esclarecimentos sobre a PTT, doença pouco prevalente e com alta taxa de mortalidade. **Métodos:** Pesquisa e seleção de 17 artigos nos bancos de dados PUBMED e Scielo, utilizando os descritores: thrombotic, thrombocytopenic e purpura, selecionados artigos de revisão de literatura publicados nos últimos 5 anos, e foram excluídos artigos relacionados à doença refratária, doença congênita, casos pediátricos e obstétricos e relatos de casos. **Discussão:** Na PTT os multímeros do FVW não são clivados pela protease ADAMTS13 e predispoem a formação de trombos. Deve-se suspeitar da doença sempre que houver bicitopenia (anemia hemolítica e trombocitopenia) associada a sintomas neurológicos. O tratamento é realizado principalmente com plasmaférese. **Conclusão:** A PTT é uma doença rara, potencialmente fatal, e necessita de alto nível de suspeição para que o correto tratamento seja prontamente instituído.

ABSTRACT

Background: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease characterized by the occurrence of von Willebrand factor-related thrombotic microangiopathy (VWF), which, if not treated properly can lead to death. It mainly affects young adults, being more prevalent in blacks and women. **Objectives:** This literature review aims to clarify the TTP, a disease with low prevalence and few published papers.

¹ Aluno do curso de graduação de Medicina do UNIFESO

² Docente do curso de graduação de Medicina do UNIFESO

Methods: Research and selection of 17 articles in the PubMed and SciELO databases, using the keywords: thrombotic, thrombocytopenic and purpura. We selected review articles published in the last 5 years. We excluded papers related to refractory disease, congenital disease, pediatric and obstetric cases and case reports. **Discussion:** In PTT, VWF polymers are not cleaved by the ADAMTS13 protease and predispose to thrombus formation. The disease should be suspected whenever there is bicytopenia (anemia and thrombocytopenia) associated with neurological symptoms. The treatment is mainly performed with plasmapheresis. **Conclusion:** TTP is a rare, potentially fatal disease and requires a high level of suspicion for its diagnosis and prompt treatment.

INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma forma de microangiopatia trombótica, caracterizada tipicamente por anemia hemolítica microangiopática, trombose venosa profunda e deficiência grave na protease de clivagem do fator de von Willebrand (FVW), chamada ADAMTS13 (*A Desintegrin And Metalloprotease with eight Thrombo Spondin-1-like*), com alto risco de evolução do paciente ao óbito^{1,2,3,4,5,6}.

Atualmente a PTT é caracterizada por isquemia multivisceral com sintomas relacionados principalmente ao sistema nervoso central, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia grave na ausência de outras causas aparentes, com presença de uma grave deficiência da protease ADAMTS13 (atividade abaixo de 10%), sendo esse o único marcador biológico específico para PTT^{7,8}. A hemólise microangiopática pode ser reconhecida na presença de hemácias fragmentadas (esquizócitos) no esfregaço de sangue periférico⁹.

É uma doença hematológica rara, com prevalência média anual de 10 casos a cada um milhão de pessoas e de um novo caso a cada um milhão de pessoas. Um grupo de pesquisadores relatou uma incidência de 1,74 por milhão de habitantes usando como critério diagnóstico a atividade da protease ADAMTS13 < 5%^{7,10}. O primeiro episódio agudo de PTT ocorre principalmente durante a vida adulta (90% de todos os casos de PTT), é duas vezes mais frequente em mulheres e, em negros e obesos, há maior chance de recidiva⁷.

Em metade dos casos a PTT autoimune ocorre em associação a condições específicas que devem ser identificadas para que haja o manejo apropriado. Alguns exemplos de associação são: infecção pelo HIV, doenças do tecido conjuntivo, gravidez, câncer, pancreatite, tratamento com AAS³. Em outros casos, ela é idiopática¹¹.

A doença é caracterizada por formação de trombos hialinos em arteríolas e

capilares por todo o corpo, resultando em isquemia dos órgãos¹¹. A fisiopatologia gira em torno da deficiência da metaloprotease ADAMTS13, resultante de autoanticorpos contra a mesma ou de mutações bialélicas do seu gene codificador^{3,8}.

A PTT foi descrita pela primeira vez em 1924 por Eli Moschcowitz em uma menina de 16 anos como uma microangiopatia trombótica fatal, incluindo astenia, febre, sintomas neurológicos focais flutuantes, trombocitopenia grave e anemia hemolítica microangiopática associada à microtrombose visceral sistêmica das arteríolas terminais^{7,8,12}. Até as décadas de 1980 e 1990, a etiologia permaneceu desconhecida, sendo fatal em 90% dos casos. Em 1982 foi identificado o papel do fator de Von Willebrand e avanços com relação ao papel da protease ADAMTS13 foram alcançados⁷.

Inicialmente, a PTT foi caracterizada por um quadro clínico composto de trombocitopenia, febre, alucinações, comportamentos bizarros, acidente vascular encefálico, cefaleia, insuficiência renal, mas também pode se apresentar sem esses achados, apenas com anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia inexplicável e aumento do lactato e da desidrogenase láctica (LDH)¹¹. Insuficiência renal e eventos neurológicos são manifestações do estágio final da doença e o diagnóstico deve ser realizado idealmente antes que elas aconteçam¹¹.

Atualmente, o diagnóstico da PTT tem sido realizado pela associação do quadro clínico e da avaliação da atividade da protease ADAMTS13 através de testes laboratoriais, sendo sempre importante descartar causas medicamentosas e outras doenças que cursam com anemia trombótica, como a coagulação intravascular disseminada e a síndrome hemolítica urêmica⁹.

O tratamento padrão da PTT consiste principalmente em plasmaférese diária, repondo a ADAMTS13 e, secundariamente, removendo os autoanticorpos contra a metaloprotease. A plasmaférese diária mudou o prognóstico primariamente fatal da PTT, aumentando as taxas de sobrevivência global para 85%³.

A identificação do papel dos anticorpos anti-ADAMTS13 na fisiopatologia da PTT, possibilitou um uso mais amplo de tratamentos imunossupressores. Em tal contexto, a introdução do rituximabe provavelmente foi o segundo grande avanço no gerenciamento da PTT, entretanto grandes dificuldades são encontradas para conduzir estudos sobre o uso desse medicamento na respectiva doença³.

Mesmo rara, a PTT é o foco de muitas investigações por pesquisadores devido à sua fisiopatologia complexa e alta mortalidade (até 20%), além do risco contínuo de recaídas em sobreviventes após um primeiro episódio de doença aguda⁸. A maioria das

mortes atualmente resultam do diagnóstico tardio e atraso no tratamento intensivo⁹.

OBJETIVOS

O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão sobre a PTT, que é uma doença rara e potencialmente fatal se não tratada adequadamente.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e Scielo (Scientific Electronic Library Online), utilizando os seguintes descritores: thrombotic, thrombocytopenic e purpura. A partir dessas descrições foram encontrados 5.040 artigos, em que foram empregados os seguintes filtros: (I) artigos de revisão, (II) disponibilidade da versão completa, (III) publicações dos últimos 5 anos, (IV) artigos que tratam de seres humanos, (V) artigos em português e inglês. Com os filtros aplicados sobraram 595 artigos, dos quais foram excluídos os relacionados à doença refratária, doença congênita, casos pediátricos e obstétricos e relatos de casos com revisão da literatura. Foram pré-selecionados artigos através da leitura do título e do resumo – de modo a encaixar nos filtros propostos. A partir disso, foram selecionados 17 artigos, os mesmos sendo lidos na íntegra.

DISCUSSÃO

A PTT pode ser dividida em duas formas, a congênita, chamada de Síndrome de Upshaw-Schulman, considerada rara e relacionada à deficiência de ADAMTS13 por mutação no gene que a codifica (autossômico recessivo)^{9,13}; e a adquirida, a forma mais comum, com pico de incidência entre 30 e 50 anos, que afeta mais mulheres, particularmente na gestação e puerpério (prevalência estimada de 1 em 25.000)¹³.

A forma adquirida pode ser idiopática (primária) com a presença de autoanticorpos contra a ADAMTS13 e a presença de multímeros do fator de von Willebrand na circulação, ou secundária (23 a 67% dos casos) devido a hemólise autoimune, coagulação intravascular disseminada, eclampsia, drogas, hipertensão maligna e câncer. A PTT congênita não representa mais de 5% dos casos e geralmente se desenvolve ao nascimento ou na infância, mas também pode se tornar clinicamente manifesta na idade adulta ou durante a gestação⁹.

A ADAMTS13 é principalmente sintetizada no fígado pelas células estreladas, além dos podócitos renais, células epiteliais tubulares, plaquetas e células endoteliais. Após passar pelo retículo endoplasmático, a ADAMTS13 é liberada como uma protease

ativa na circulação⁸, possui meia vida plasmática de 2 a 3 dias e cerca de 3 a 5% da sua totalidade circula ligado ao fator solúvel de Von Willebrand. Não há inibidor fisiológico da atividade da ADAMTS13 e mais informações sobre outros fatores envolvidos necessitam de estudos⁸.

O único “alvo” conhecido para a protease ADAMTS13 é o FVW, glicoproteína plasmática sintetizada exclusivamente por células endoteliais e megacariócitos. A biossíntese de FVW é complexa e envolve glicosilação, sulfatação, dimerização e multimerização. Os multímeros sintetizados são liberados das células endoteliais e armazenados nos grânulos alfa-plaquetários⁸.

A função da ADAMTS13 é clivar os multímeros do fator de von Willebrand ao ingressarem na microcirculação, transformando-os em multímeros cada vez menores⁷, e sua atividade é regulada por mudanças na conformação do FVW. A ligação do FVW na conformação fechada leva à ativação da metaloprotease e esse processo otimiza a clivagem do FVW sob tensão, levando a multímeros mais curtos e com menor peso molecular⁸.

A deficiência funcional severa de ADAMTS13 causa o acúmulo de multímeros do fator de Von Willebrand que levam a maior adesão plaquetária e formação de microtrombos em pequenas arteríolas^{7,8,10,13}.

A intensa ativação plaquetária com formação de microtrombos deixa a microcirculação parcialmente ocluída destruindo mecanicamente as hemácias, levando à anemia hemolítica com presença de hemácias fragmentadas (esquizócitos) facilmente visualizadas no esfregaço de sangue periférico, causando isquemia dos órgãos^{8,9}.

Na maioria dos casos, o mecanismo para a deficiência grave de ADAMTS13 é através da produção de autoanticorpos, como demonstrado pela presença da imunoglobulina G (IgG) anti-ADAMTS13 em 75% dos casos durante a fase aguda⁷.

Dois tipos de autoanticorpos anti-ADAMTS13 são reconhecidos: neutralizante e não neutralizante. O primeiro inibe a metaloprotease *in vitro* (inibidor), enquanto o segundo se liga a ela, mas não suprime. A maioria dos autoanticorpos são IgG inibitórias, embora uma certa proporção seja também IgA e IgM¹⁰. Os IgGs anti-ADAMTS13 geralmente inibem a atividade proteolítica do ADAMTS13 em relação ao fator de Von Willebrand. O IgG anti-ADAMTS13 pode não ser detectável em 20% a 25% dos casos de PTT aguda⁸.

Os sinais clínicos da PTT são: febre, púrpura ou hemorragia associada a trombocitopenia, anemia hemolítica com presença de esquizócitos, manifestações

nerológicas flutuantes e graus variáveis de disfunção renal^{8,9}.

O início da doença é tipicamente súbito, mas sintomas prodrômicos como fadiga, artralgia, mialgia e dor abdominal e lombar são relatados frequentemente no momento do diagnóstico ou dias antes da manifestação aguda. Eventos cardíacos incluem infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e insuficiência cardíaca congestiva⁸.

Em 25% dos casos foram relatadas dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Em estudos *pos mortem* foram observados trombos microvasculares em quase todos os órgãos, principalmente no cérebro (córtex cerebral), coração, rins e aparelho digestivo, mas também no baço e pâncreas. Se não identificada rapidamente, a PTT leva a falência de múltiplos órgãos e morte dentro de dias ou semanas⁸.

A febre está documentada em aproximadamente 30% dos pacientes com PTT. O envolvimento neurológico flutuante foi relatado em 79% dos pacientes em um estudo japonês, em outros estudos, a taxa encontrada foi de aproximadamente 50%¹⁰. A confirmação será feita através de um estudo realizado em diferentes amostras de plasma, antes do início da plasmaferese⁵.

A maioria dos pacientes com PTT apresentam contagem de plaquetas entre 10.000-30.000/ μ L. A contagem média de plaquetas em um estudo de coorte japonês, em pacientes com PTT, foi de 10.000/ μ L. Níveis de hemoglobina estão, normalmente, na faixa de 8 a 10 g/dL¹⁰.

A anemia hemolítica microangiopática é caracterizada pela presença de esquizócitos, aumento dos níveis de bilirrubina indireta, lactato desidrogenase, reticulócitos e níveis significativamente baixos de haptoglobina^{10,14}. A desidrogenase sérica elevada é um sinal de alta sensibilidade para necrose tecidual, que aparece devido a danos em vários órgãos. As troponinas são geralmente elevadas devido ao dano cardíaco frequente⁹.

O diagnóstico de PTT dependia anteriormente de sintomas clínicos (microangiopatia trombótica e envolvimento neurológico), nos últimos tempos, tem sido auxiliado pela dosagem da atividade da ADAMTS13. Se um paciente apresentar plaquetopenia, anemia hemolítica com presença de esquizócitos, de causa desconhecida, o clínico deve solicitar a dosagem da atividade da ADAMTS13^{5,10}. Se o nível de atividade da ADAMTS for $< 10\%$, o paciente é diagnosticado com PTT e se houver presença de autoanticorpos anti-ADAMTS13 tem-se o diagnóstico de PTT adquirida. Caso haja sintomas sugestivos de PTT em pacientes com diagnóstico de

doença autoimune, trata-se de uma PTT secundária¹⁰.

As principais síndromes clínicas que se apresentam como microangiopatia trombótica, além da PTT, são: a síndrome hemolítica urêmica, coagulação intravascular disseminada, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, síndrome do anticorpo antifosfolípido e trombocitopenia induzida por heparina⁹.

O tratamento da PTT baseia-se na plasmaférese associada a terapia imunossupressora, resultando na remissão da doença em mais de 80% dos casos⁵. A plasmaférese é o único tratamento cientificamente estabelecido para o tratamento da PTT adquirida¹⁰. Há aproximadamente 40 anos, a plasmaférese foi considerada um tratamento eficaz e, em 1991, um ensaio clínico estabeleceu tal medida como tratamento padrão, viabilizando o tratamento precoce, antes do desenvolvimento de lesão tecidual irreversível e possibilitando que pelo menos 80% dos pacientes com PTT sobrevivam¹⁵. Recomendações recentes de especialistas e sociedades científicas orientaram sobre a necessidade de iniciar a terapia com plasmaférese o mais rápido possível quando a PTT estiver suspeita, pois acredita-se que o início precoce da terapia, traria melhores resultados e melhor prognóstico para esses pacientes^{5,10}. A plasmaférese é preferível à transfusão de plasma fresco congelado, pois permite a administração de doses mais altas de ADAMTS13 funcional, sem risco de sobrecarga de fluídos, juntamente com a remoção dos multímeros do fator de Von Willebrand e eventuais autoanticorpos contra ADAMTS13⁵. A plasmaférese foi associada a uma maior taxa de sobrevida em pacientes em UTI em comparação com aqueles que receberam plasma fresco congelado^{5,10}. Na fase aguda, o médico deve realizar plasmaférese uma vez ao dia. O volume de plasma a ser trocado é de 1,0 a 1,5 vezes ao volume de plasma circulante. A eficácia da plasmaférese é atribuída à suplementação com ADAMTS13, remoção de inibidores de tal enzima e eliminação de multímeros do fator de von Willebrand¹⁰.

Como a maioria dos casos de PTT adquirida por adultos é autoimune, um tratamento imunossupressor está indicado em associação com a plasmaférese, objetivando controlar a resposta autoimune. A primeira linha de terapia imunossupressora consiste na corticoterapia sistêmica, no entanto, a dosagem, as modalidades de administração e duração do tratamento com corticoides ainda são pouco estudadas. Alguns autores recomendam a administração venosa de altas doses de corticoide no início do tratamento, com ou sem terapia de manutenção⁵. Os corticoides podem ser administrados tanto intravenosos em pulsoterapia como de forma oral em altas doses. Em pacientes com infecções graves, com diabetes mellitus ou idosos, as

doses devem ser menores¹⁰. Em 2010, Balduini et al., sugeriu que a administração de doses elevadas (10mg/kg/dia) de metilprednisolona por 3 dias, seguido de 2mg/kg/dia, pode estar associada a maior remissão quando comparado com terapia com corticoides em doses mais baixas (1mg/kg/dia). Os atuais protocolos japoneses realizam terapia com metilprednisolona 1000mg/dia por 3 dias, a infusão é feita gota a gota por duas horas¹⁰. A infusão deve ser feita após a plasmáfereze, após esse período de 3 dias, a dose deve ser reduzida, de acordo com a contagem de plaquetas e resultado dos testes de ADAMTS13¹⁰.

Em 1997, o rituximabe (anticorpo monoclonal antiCD20) foi aprovado pela FDA (Food and Drug administration) inicialmente para o tratamento de linfomas não-Hodgkin.¹⁶ Os anticorpos monoclonais anti-CD20 também são utilizados, atualmente, off-label para o tratamento de PTT refratários ao tratamento inicial (aproximadamente de 10 a 15% dos pacientes com PTT). Em pacientes com episódio refratário de PTT, a adição de rituximabe à plasmáfereze e aos corticoides pode diminuir o tempo necessário para aumentar a contagem plaquetária (cerca de 35 dias após o tratamento). O rituximabe é administrado em bomba de infusão contínua, após a plasmáfereze, na dose de 375 mg/m², sendo recomendado uma vez por semana em quatro semanas nos casos refratários¹⁰. Houve uma diminuição significativa na recidiva dentro de um ano naqueles tratados com rituximabe, mas nenhuma diferença a longo prazo. Em pacientes com episódio agudo de PTT, o tratamento inicial com rituximabe, plasmáfereze e corticoides resulta em remissão em > de 90% dos pacientes em 14 a 21 dias e pode reduzir a frequência de recidivas subsequentes¹⁶. Em pacientes com primeiro episódio de PTT, o rituximabe não demonstrou eficiência em aumentar a taxa de resposta e nem em diminuir a duração da terapia com plasmáfereze⁵. Em 2017, uma série observacional realizada por Tanhehco, Arepally e Metjian, de 25 pacientes tratados com rituximabe semanal (375mg/m²), 18 estavam na categoria refratária primária. 100% dos pacientes tratados alcançaram a remissão completa, com restauração da atividade da ADAMTS13 variando de 29% a 109%. Em outra série com 22 pacientes, respostas completas foram observadas em 82% dos pacientes tratados com rituximabe⁶.

A PTT refratária pode ser definida como falha na obtenção de um resultado satisfatório em resposta à plasmáfereze e corticosteroides, com redução da contagem de plaquetas após aumento inicial, ocorrência de novos sintomas neurológicos mesmo durante o tratamento com a plasmáfereze ou exacerbação após a suspensão da mesma¹⁶. Segundo Lim, Vesely e George (2015), o rituximabe adiará a recaída da PTT

nos casos refratários, sendo a principal alternativa para esses pacientes.

Além do rituximabe, outras terapias estão disponíveis normalmente para casos refratários ou recorrentes, mas não tão eficazes quanto ele. As outras alternativas incluem a ciclofosfamida, administrada uma vez ao dia, em dose única, a vincristina administrada por via intravenosa, uma vez ao dia, em taxa lenta de infusão, também em dose única e a ciclosporina oral (4mg/kg/dia) administrada em duas doses divididas⁵.

A terapia de suporte da PTT consiste na transfusão sanguínea se os níveis de hemoglobina caírem para < 7g/dL (em pacientes sem cardiopatias) e < 8g/dL (em pacientes com cardiopatias), oxigenioterapia em caso de anemia sintomática, suplementação de folato para auxiliar na regeneração das células e prevenção de úlcera gastroduodenal. Um controle rigoroso da pressão arterial é recomendado, além da prevenção primária para tromboembolismo venoso, e ambos devem ser iniciados precocemente⁵.

As transfusões plaquetárias têm uma eficiência incerta e já foram associadas a exacerbações súbitas de PTT, por esse motivo são contraindicadas para serem transfundidas profilaticamente, sendo indicadas apenas em casos hemorrágicos graves que não podem ser controlados com outros métodos terapêuticos^{5,10}. No entanto, em um estudo retrospectivo que incluiu 110 pacientes com diagnóstico de PTT, 55 pacientes apresentavam PTT com deficiência de ADAMTS13, 23 deles receberam transfusão de plaquetas em algum ponto da doença. Três pacientes que receberam a transfusão de plaquetas e morreram apresentavam curso complicado e maligno da doença e nenhum deles morreu de evento trombótico. Tal estudo concluiu, que as transfusões não parecem ser prejudiciais com relação a complicações trombóticas¹⁷.

A profilaxia da trombose venosa profunda pode ser obtida por meios mecânicos, como meia de compressão e/ou farmacológicos (heparina). A aspirina pode ser utilizada como terapia antiagregante plaquetária prevenindo doença isquêmica coronária. Tanto a heparina quanto a aspirina devem começar quando a taxa de plaquetas atingir 50.000/ μ L⁵. A aspirina oral pode ser administrada em uma dose entre 81-100mg uma vez ao dia pela manhã até o término do uso de corticosteroide¹⁰.

Os resultados da atividade da ADAMTS13 são essenciais para a definição da doença, mas os exames nem sempre estão prontamente disponíveis e, como a PTT apresenta altas taxas de mortalidade, o tratamento não pode ser postergado. Dessa forma, um diagnóstico presuntivo deve ser realizado com base na apresentação clínica, na presença ou ausência de condições clínicas e comorbidades e testes laboratoriais

acessíveis de rotina⁸.

CONCLUSÃO

Embora casos de púrpura trombocitopênica trombótica sejam raramente vistos, médicos de todas as especialidades devem estar alertas para a possibilidade desse diagnóstico. Muitas das vezes acaba sendo um diagnóstico de exclusão. Nos casos onde a PTT é um dos possíveis diagnósticos, a coagulação intravascular disseminada e a trombocitopenia induzida por heparina devem ser excluídas. Somado a isso, todos os medicamentos devem ser revistos para avaliar uma possível influência dos mesmos no funcionamento hematológico anormal.

O diagnóstico em situações de emergência acaba sendo mais desafiador justamente pela raridade da doença, com atraso do manejo e piora prognóstica. Em alguns países, programas educacionais foram criados para todo o grupo médico a fim de auxiliar na compreensão e reconhecimento da PTT. Ampliar o uso dos exames que detectam a atividade da ADAMTS13 possibilitará identificar pacientes em que há suspeita ou não de PTT, no entanto, é importante ressaltar que tais exames podem não relatar a deficiência dessa enzima mesmo em pacientes que tenham, de fato, PTT.

A PTT aguda foi considerada universalmente fatal até a introdução da plasmaférese, que mudou a sobrevida de <10% para 80-90%. No entanto, esses pacientes que sobrevivem a esse episódio agudo correm alto risco de recaída e morbidade a longo prazo, atualmente existem alternativas, como o rituximabe, que mesmo necessitando de mais estudos, já demonstrou menores incidências de recaída com seu uso. O início precoce do tratamento é ponto crucial e de consenso entre os autores, demonstrando melhores taxas de sobrevida e prognóstico favorável. A instituição rápida de terapia intensiva, é uma alternativa viável, pois melhoraria a sobrevida. Para isso, os médicos em geral, devem estar preparados e capacitados para identificar rapidamente a doença ou pelo menos, desconfiar da mesma.

REFERÊNCIAS

1. Scully M, et al. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *British Journal of Haematology*. 2014; 164: 759–766.
2. Sarode R, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) Consensus Conference on Classification, Diagnosis, Management, and Future Research. *Journal of Clinical Apheresis*. 2014; 29:148–167.
3. Coppo P. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2017; 24(3): 148–153. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/jbm.s46458>

4. Kim C, Simmons S, Williams III L, Staley E, Zheng L, Pham H. ADAMTS13 test and/or PLASMIC clinical score in management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost-effective analysis. *Transfusion*. 2017;57(11):2609–2618. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.14230>.
5. Mariotte E, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Current Opinion in Critical Care*. 2015;21(6):593–601. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/mcc.0000000000000255>
6. Tanhehco Y, Arepally G, Metjian A. Novel therapeutic approaches for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Current Opinion in Hematology*. 2017; 24(6): 521–528. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/moh.0000000000000375>
7. Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 129(21):2836–2846. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejh.13107>
8. Kremer J, Coppo P, Lämmle B, Moake J, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3(1): 1-17. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.20>
9. Manucci P. Understanding organ dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(4):715–718. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3630-z>.
10. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Murata M. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *International Journal of Hematology*. 2017;106(1),3–15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-017-2264-7>
11. Eskazan A, Buyuktas D, Soysal T. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura. *Surgery Today*. 2015 jan; 45(1): 8–16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-013-0823-y>.
12. Bennett C, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *The Lancet Haematology*. 2016; 3(5): 210–211. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(16\)30028-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(16)30028-x).
13. Rogers H, Allen C, Lichtin A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*. 2016 ago; 83(8): 597-603. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.15009>.
14. Saha M, McDaniel J, Zheng X. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 15(10): 1889–1900. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13764>.
15. Sadler J. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(10): 1181–1188. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-04-636431>.
16. Lim W, Vesely S, George J. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 125(10): 1526–1531. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-10-559211>.
17. Otrrock Z, Liu C, Grossman B. Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis*, 2015;109(2): 168–172. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12274>.

RELATO DE CASO: SARCOMA SINOVIAL

SYNOVIAL SARCOMA

Gabriela S. Magalhães¹; Marco A. N. Mibielli²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Sarcoma Sinovial; Neoplasias de tecidos moles; Taxa de sobrevivência.

Keywords: Sarcoma, Synovial; Soft Tissue Neoplasms; Survival Rate.

RESUMO

Introdução: Tumor maligno raro, que representa menos de 10% dos sarcomas de partes moles. Tem origem mesenquimal, e acomete predominantemente: a faixa etária de 15 a 35 anos, o sexo masculino e os membros inferiores e superiores. Sobrevida em 5 anos varia de 40 a 90%. **Objetivos:** Relatar caso específico, além de revisar o conteúdo e incentivar o estudo dessa doença. **Métodos:** Trabalho descritivo de caso único, além de revisão bibliográfica em que foram selecionados 15 artigos. **Relato de caso:** Paciente sexo feminino, 11 anos, diagnosticada em 2016 com sarcoma sinovial em cotovelo direito. Foram feitas três abordagens cirúrgicas, a primeira para ressecção do tumor, a segunda de reconstrução do antebraço com transferência óssea, unindo ulna com o rádio, e a terceira para transposição tendinosa e encurtamento ulnar. **Discussão:** A patogênese está associada a fatores genéticos e diversos fatores ambientais: infecções virais, deficiência imune e substâncias carcinogênicas. A clínica da doença é variável, frequentemente apresenta massa palpável, dor e limitação de movimento. O diagnóstico é feito por exames de imagem e confirmado por biópsia. Segue o estadiamento TNM, e o tratamento é feito com ressecção cirúrgica seguida ou não de radioterapia e/ou quimioterapia. Outras propostas terapêuticas adicionais estão sendo estudadas. **Conclusão:** Há ainda muitas contradições sobre as terapias. Pesquisas e relatos de casos devem ser incentivados para maior conhecimento da patogênese e diagnósticos específicos, contribuindo para o tratamento e prognóstico. Atualmente a paciente vem evoluindo satisfatoriamente tanto na recuperação funcional do membro quando na não recidiva do tumor.

ABSTRACT

Background: Rare malignant tumor, that represents less than 10% of soft tissue sarcomas. It has a mesenchymal origin and affects predominantly: the age range of 15

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

² Professor do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. doutormibielli@yahoo.com.br

to 35 years, males and the upper and lower limbs. Survival in 5 years varies from 40 to 90%. **Objectives:** Report a specific case, review the content and encourage the study of this disease. **Methods:** A descriptive case study, as well as a literature review in which 15 articles were selected. **Case study:** Female patient, 11 years old, diagnosed in 2016 with right elbow synovial sarcoma. Three surgical approaches were made, the first for tumor resection, the second for bone transfer and forearm reconstruction, joining the ulna with the radius, and the third for tendon transposition and ulnar shortening. **Discussion:** Pathogenesis is associated with genetic factors and several environmental factors: viral infections, immune deficiency and carcinogenic substances. The clinic of the disease is variable, often presents palpable mass, pain and movement limitation. The diagnosis is made by imaging tests and confirmed by biopsy. TNM staging is followed, and treatment is performed with surgical resection followed or not by radiotherapy and / or chemotherapy. Additional therapeutic proposals are being studied. **Conclusion:** There are still many contradictions about the therapies. Research and case reports should be encouraged for a better understanding of pathogenesis and specific diagnoses, thus contributing to treatment and prognosis. Currently the patient has been satisfactorily evolving both in the functional recovery of the limb and in the non-recurrence of the tumor.

INTRODUÇÃO

Tumor maligno incomum, que está relacionado com tendões, bainhas tendíneas, estruturas bursais e até com fascias, ligamentos, aponeuroses e membranas interósseas.¹ Representando menos de 10% dos sarcomas de partes moles, o sarcoma sinovial tem incidência de cerca de 2 casos por 100.000 habitantes por ano.²

Origina-se de células multipotenciais mesenquimais, e acomete mais comumente jovens e adultos entre 15 a 35 anos, onde pode se observar uma maior incidência no sexo masculino.³ É menos frequente em membros superiores, com uma incidência cerca de 3x menor que em membros inferiores. Juntos esses dois locais anatômicos representam mais de 80% dos casos já relatados deste tipo de sarcoma.⁴ Observa-se também, a maior frequência em locais de proximidades articulares.¹

A sobrevida em cinco anos pode chegar a até 90% a depender do estágio de desenvolvimento da doença no momento do diagnóstico e início do tratamento. Em contrapartida ao estágio I com as melhores taxas, no estágio IV, a sobrevida é de apenas 40%.⁵

OBJETIVOS

Primário: Relatar caso específico sobre a doença.

Secundário: Revisar a literatura específica sobre sarcoma sinovial, incentivando a disseminação do tema, principalmente pela falta de estudos na área oncológica, em especial em tumores menos frequentes.

MÉTODOS

Este é um trabalho descritivo de um caso específico de sarcoma sinovial ocorrido no Brasil em 2016, além de uma revisão bibliográfica sobre o tema sarcoma sinovial, onde foram selecionados um livro didático, e artigos das fontes: Scielo (8 artigos encontrados a partir do ano 2000), Pubmed (938 artigos encontrados com o filtro de 5 anos), Google acadêmico e BDTD (biblioteca digital de teses e dissertações) (6 artigos encontrados a partir do ano 2000). Os artigos foram selecionados por data, visando maior atualização, e aproximação do aprofundamento do tema com o relato descrito. Não foram utilizados filtro para idioma. Foram selecionados 15 artigos, dentre eles 7 do Brasil, 3 da Espanha, 1 da Turquia, 1 do Twaian, 2 dos EUA, e 1 da Inglaterra. Os descritores utilizados foram: Sarcoma Sinovial; Neoplasias de tecidos moles; Taxa de sobrevida.

RELATO DE CASO

C. A.S.V., sexo feminino, 11 anos no momento do diagnóstico.

Em julho de 2016 paciente realiza RX de antebraço e cotovelo direito, por apresentar massa em região proximal do antebraço, de rápido crescimento, sem sinais flogísticos. No resultado do exame de imagem nota-se imagem com densidade semelhante ao do músculo na topografia do recesso articular anterior do cotovelo, medindo cerca de 3,0 x 1,5cm nos maiores eixos. Sem outras alterações em espaços articulares ou estruturas ósseas.

No dia seguinte, foi realizada uma ressonância magnética do cotovelo direito, onde se observou formação cística espessa, ocupando a bursa bicipito-radial, envolvendo a porção distal do tendão do bíceps junto a sua inserção, medindo cerca de 3,4x2,2x3,5cm nos maiores diâmetros LxAPxT, cursando com leve hipersinal na sequência T1 "Fat Sat", hipersinal heterogêneo na sequência T2, apresentando área de realce periférico em sua porção distal após administração endovenosa do meio de contraste paramagnético, condicionando compressão da musculatura adjacente, mantendo plano de clivagem com a mesma. Sem outras alterações, concluindo que cotovelo direito evidenciou sinais de cisto com conteúdo espesso na bolsa bicipitoradial

com alto conteúdo proteico.

Quatro meses depois, exames laboratoriais (hemograma e coagulograma) não evidenciaram qualquer alteração, sendo seguidos em dezembro, pela realização de biópsia da lesão, e envio do material para estudo anatomopatológico: Macroscopia: Material enviado em frasco rotulado com o nome do paciente, consta de fragmentos irregulares, pardo-claros, macios, medindo o maior 1,2cm e o menor 0,3cm. Todo o material foi submetido ao exame histopatológico; Microscopia: Processo neoplásico de células fusiformes, de baixo grau histológico.

Foi sugerido a realização de estudo imunohistoquímico para melhor classificação: Após desparafinação e tratamento dos tecidos com soluções próprias para recuperação de epítopes, os cortes histológicos foram incubados com painel de anticorpos monoclonais e/ou policlonais. A seguir utilizou-se o sistema de detecção baseado em polímero. Controles positivos e negativos foram utilizados para atestar a fidelidade das reações. Resultados individuais para os marcadores estudados estão sumarizados na tabela a seguir na tabela 1. Os resultados especificados dizem respeito as células de interesse no contexto de cada caso.

Tabela 1: Resultados individuais dos marcadores analisados

Anticorpos	Clone	Resultado
Antígeno epitelial de membrana (EMA)	E29	Focalmente positivo
NY-ESO – Antígeno da família CT (câncer/testículo)	E978 mouse	Positivo
TLE1 (Wnt pathway, sarcoma sinovial)	Polyclonal rab	Positivo
Desmina (filamento intermediário célula muscular)	D33	Negativo
Proteína S-100	Policlonal	Focalmente positivo
Citoceratinas de 40, 48, 50 e 50,6 kDa	AE1/AE3	Focalmente positivo

Conclusão da imunohistoquímica analisada conjuntamente com a biópsia: lesão do antebraço direito: sarcoma sinovial (WHO,2013)

Em janeiro de 2017, foi realizada tomografia computadorizada de alta resolução do tórax com resultados dentro dos parâmetros da normalidade.

Avaliação cardiológica realizada no mesmo mês, conclui que paciente é ASA I, e na semana seguinte paciente é internada para realização de cirurgia de ressecção parcial do radio direito.

Laudo evidencia: Macroscopia: Segmento ósseo recoberto por tecido muscular medindo 8,0x5,5x4,0cm e parcialmente recoberto por fragmento elíptico de pele parda medindo 3,0 x 1,1cm, apresentando na superfície lesão cicatricial medindo 1,2x0,2cm. Aos cortes observa-se lesão parda e macia medindo 5,0x3,0cm de aspecto cístico, com áreas sólidas predominantes. Osso submetido a descalcificação; Microscopia: (15L) Peça cirúrgica de antebraço direito exibindo neoplasia mesenquimal maligna fusocelular, hiper celular e multinodular constituída por feixes de células fusiformes entrecruzados com figuras de mitose atípicas e mastócitos de permeio; Margem óssea livre de neoplasia. Sarcoma indiferenciado podendo corresponder a sarcoma sinovial monofásico.

Em março do mesmo ano, exames laboratoriais não revelam nenhuma anormalidade, inclusive com desidrogenase láctica= 326 U/l (valor de referência menor 480 U/l) e fosfatase alcalina 224 U/l (valor de referência entre 75 e 390U/l). Também foi realizada cintilografia óssea, que revela discreta área irregular de aumento da reação osteogênica, de caráter inespecífico, uma vez que esta área hipercaptante pode se justificar por processo de remodelação óssea pós-trauma cirúrgico recente. Não se evidenciam outras áreas de hipercaptação anômala que sugiram processos osteogênicos secundários no presente estudo.

Início de tratamento fisioterápico revela paciente com restrição na extensão do cotovelo (flexo aproximado de 50° ativo), na prono-supinação ativa e importante limitação na extensão ativa do punho D (“mao caída”). Normoestesia após avaliação estesiométrica. Com queixa de dor leve na extensão ativa do cotovelo, e dor à palpação em terço proximal do antebraço. Destaca-se também capacidade diminuída na extensão dos dedos da mão D (inclusive polegar).

Paciente recebeu 30 sessões de radioterapia adjuvante sobre antebraço direito com 60gy/30fx no período de 06/04/17 a 25/05/17.

Ainda neste ano, paciente realizou duas ressonâncias magnéticas do antebraço direito com intervalo de quatro meses. Que analisadas em conjunto evidenciaram “status” pós-cirúrgico/pós-radioterapia, com sinais de espessamento cutâneo/subcutâneo na topografia de cicatriz cirúrgica, ressecção da porção proximal do rádio, com alteração de sinal de sua extremidade mais proximal onde observamos reação periosteal e edema da medula óssea, além de infiltrado edematoso de planos músculo-gordurosos em correspondência. Presença também de sinais de edema da medula óssea no terço médio da ulna. Pequena coleção líquida interposta entre a

extremidade proximal ao rádio e a ulna, com discreto realce circunjacente de aspecto inespecífico, podendo estar relacionado somente a tecido de granulação pós-cirúrgica, porém não podendo afastar totalmente a possibilidade de lesão residual/recidivada. Além de pequena coleção líquida na articulação úmero-cubital sugerindo sinovite.

Foi também realizada uma tomografia computadorizada de tórax para pesquisa de metástase pulmonar, onde não se observou nenhuma alteração fora da normalidade.

Em janeiro de 2018, foi realizada uma Cintilografia óssea Trifásica de corpo total que mostrou discreta hiperemia associada à área irregular de aumento da reação osteogênica, sendo que o aspecto cintilográfico apresentado nesta região é de menor especificidade diagnóstica. Não foram observadas outras áreas de hipercaptação anômala que sugeriram processos osteogênicos secundários. A análise comparativa com estudo cintilográfico ósseo prévio, realizado em março de 2017, revelou padrão cintilográfico global similar, até mesmo com manutenção da intensidade de captação do traçador em topografia de antebraço direito.

Já em abril, exames laboratoriais não revelaram qualquer alteração no sangue da paciente. De acordo com o relatório pós-operatório pela Fisioterapia, foram realizadas 10 sessões para reabilitação: ganho de amplitude de movimento e mobilidade articular em punho direito, dedos. A paciente respondeu bem ao tratamento com ganho de mobilidade em punho, alongamento em dedos e palma da Mão. Foi realizado nas últimas sessões um trabalho de ganho de força em antebraço na pronação e supinação; flexão e extensão de cotovelos; exercícios para ganho de força em ombro com objetivo de diminuir as compensações que o braço induz a fazer.

Três meses depois, para pesquisa de recidiva de tumor, foi realizada uma ressonância magnética de antebraço e cotovelo direito. O exame de imagem revelou sinais de manipulação cirúrgica pregressa, com ressecção do rádio proximal até o nível dos terços médio/proximal da diáfise, com estrias fibrocicatríciais na pele e na tela subcutânea adjacente e pequenos artefatos de susceptibilidade magnética locais. Pequena coleção líquida com edema e alterações inflamatórias adjacentes e realce periférico pelo meio de contraste paramagnético adjacente ao coto proximal do rádio e a diáfise da ulna, no terço médio do antebraço, que pode estar relacionada a bursite adventícia. Pequena quantidade de líquido intra-articular no cotovelo, sem derrame articular em volume significativo. Obliteração do trajeto do nervo interósseo anterior no terço médio do antebraço, com estrias fibrocicatríciais adjacentes, relacionadas à manipulação cirúrgica pregressa. Atrofia e lipossustituição do ventre muscular do

pronador quadrado, com edema das fibras musculares remanescentes, que pode estar relacionado à denervação. Alterações cicatriciais na junção miotendínea dos extensores, sem desinserções, de provável natureza pós-cirúrgica. Não foram caracterizadas formações expansivas no presente estudo.

Como exame complementar e pesquisa de metástase pulmonar, foi realizada uma nova tomografia computadorizada de tórax em dezembro, na qual não foi constatada nenhuma anormalidade. E ainda em mesmo mês, houve nova realização de cintilografia de corpo total e ressonância magnética de antebraço e cotovelo direito, que em análise comparativa com estudos pregressos, não evidenciaram alterações evolutivas significativas.

Para realização de nova abordagem cirurgia em antebraço direito em janeiro de 2019, para encurtamento ulnar retirando dois centímetros do osso em questão, e unindo o mesmo proximalmente com o rádio - *“One bone forearm”*. Foram realizados exames laboratoriais pré-operatorios que não resultaram em qualquer alteração, e um novo raio-x de antebraço e punho direito: Deformidade do punho direito com redução dos espaços interarticulares e hipoplasia óssea. Ausência de metade do rádio proximal. Variante ulnar positiva. Partes moles sem alteração.

Em fevereiro, foi realizado estudo comparativo com o último exame de RNM, evidenciando: Permanecem os sinais de manipulação cirúrgica, com ressecção do rádio proximal, se estendendo até o terço médio da diáfise, notando-se no presente estudo material metálico de fixação envolvendo a diáfise distal do rádio e as diáfises média e distal da ulna, determinando intesos artefatos de susceptibilidade magnética locais, prejudicando a avaliação das estruturas adjacentes, relacionados ao novo procedimento cirúrgico. Destacam-se ainda, estrias cicatriciais na pele e na tela subcutânea da face pósterio-lateral do antebraço, com edema e alterações inflamatórias adjacentes, relacionados a manipulação cirúrgica recente, porém sem evidências de coleções drenáveis. Não se caracteriza mais a pequena coleção líquida junto do coto proximal do rádio. Permanece obliteração do trajeto do nervo interósseo anterior no terço médio do antebraço, com tecido fibrocicatricial na topografia, relacionados a manipulação cirúrgica. Permanece a atrofia e lipossustituição do ventre muscular do pronador quadrado, com edema das fibras musculares, que podem estar relacionados à denervação. Pequeno derrame articular no cotovelo, com leve sinovite. Pequenos linfonodos epitrocleares. Alterações cicatriciais na junção miotendínea comum dos extensores, apresentando edema das fibras musculares no presente estudo, porém sem

evidências de coleções. Permanecem os focos de edema da medular óssea no capítulo umeral, de provável etiologia mecânica.

Em maio do mesmo ano, foi realizada a terceira abordagem cirúrgica, com encurtamento da ulna (sistema medartis), transferências tendinosas por lesão do nervo radial: Flexor superficial quinto dedo para o extensor longo pronador; flexor superficial quarto dedo para o extensor radial curto do carpo; flexor ulnar do carpo para o extensor comum dos dedos.

Dois meses após a cirurgia, foi realizado nova RNM, para controle pós-operatório: Permaneceram os sinais de manipulação cirúrgica pregressa com placa e parafusos metálicos de fixação na diáfise da ulna e diáfise do rádio, determinando intensos artefatos de susceptibilidade magnética locais, que prejudicam de forma significativa a avaliação das estruturas adjacentes. Permaneceram ainda os sinais de ressecção do rádio proximal, que se estende até o terço médio da diáfise. Estrias fibrociatriciais na pele e na tela subcutânea da região pósterolateral do antebraço com discreto edema e alterações inflamatórias adjacentes. Permaneceram ainda obliteração do trajeto do nervo interósseo anterior no terço médio do antebraço, com tecido fibrociatricial na topografia. Atrofia e lipossustituição do ventre muscular do pronador quadrado com leve edema das fibras musculares remanescentes, que podem estar relacionados à denervação crônica. Permaneceram os pequenos linfonodos epitrocleares. Discreto derrame articular no cotovelo com leve sinovite. Leve edema da medular óssea no capítulo umeral de provável etiologia mecânica, sem alterações evolutivas significativas. Demais estruturas ósseas com morfologia e sinal preservados. Alterações cicatriciais na junção miotendínea na origem comum dos extensores, sem evidências de descontinuidades. Demais planos musculares e tendíneos passíveis de análises sem alterações significativas.

Foi realizada terapia ocupacional, como tratamento pós-operatório, com uso de órtese estabilizadora do punho com polegar, treinamento funcional do membro com ênfase na execução de pinças, preensões e estímulo do mecanismo extensor, além do trabalho de redução de aderências cicatriciais.

Atualmente a paciente vem evoluindo satisfatoriamente tanto na recuperação funcional do membro quando na não reicidiva do tumor.

DISCUSSÃO

Histologicamente a divisão dos sarcomas sinoviais é feita basicamente em monofásico e bifásico: no primeiro, o tipo celular predominante é o fusiforme de aspecto

fibroblástico, com fibras de reticulina. Formações epitelióides nesse subtipo histológico são muito incomuns; Já no bifásico, é composto por ambos os tipos celulares, tanto epiteliais como fusiformes. Cordões sólidos de células epitelióides são envoltos irregularmente por células cilíndricas, cuboides ou poliédricas, dando um aspecto glandular para esta formação, que são separadas por células fusiformes. Alguns autores identificam este tipo histológico como tendo um melhor prognóstico.¹

Geneticamente existe uma característica evidente de translocação entre os cromossomos X e 18, em que está envolvido o gene SS18 e SSX1 ou SSX2. O bifásico está mais relacionado com a translocação SS18-SSX1, e o monofásico com ambos os tipos de translocação (X1 ou X2).⁴

Translocação não significa a perda do material genético, mas sim a troca de lugar entre dois cromossomos homólogos. A partir disso, um gene de fusão pode ser criado, gerando fatores de transcrições anormais, que causam alterações na cromatina e consequentemente nos padrões da expressão gênica. Essa etapa é tida como o início da carcinogênese.

Vale ressaltar, que, além disso, ocorrem também mutações de supressores tumorais, como o p53 (mutado em 50% de todos os tipos de tumores malignos), o que contribui para a continuação desse processo aberrante.^{6,7} A citoqueratina e antígeno epitelial da membrana podem ser positivos, assim como os genes TLE-1 e BLC-2 que são na maioria dos sarcomas sinoviais, relatados como positivos.⁸

Apesar de existirem outros métodos, a RT-PCR (reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase) é o método mais comum para detectar essas translocações nas amostras tumorais obtidas na biópsia, que são fonte de RNA para estudos citogenéticos e moleculares. Já para a avaliação de mutações, o material analisado é o DNA, com o uso da técnica de PCR. A avaliação dos mecanismos moleculares presentes no desenvolvimento do sarcoma permite uma melhor escolha de opção terapêutica, devido utilização de uma droga específica que corresponda a maior eficácia para as consequências da alteração gênica em questão, além de contribuir para o estadiamento.⁶

Contribuindo com os fatores genéticos, existem também associações da patogênese dos diversos tipos de sarcomas com fatores ambientais, como: infecções virais, que ainda não tem papel bem definido nesse processo; deficiência imune; e até irradiação, mas vale ressaltar que na frequência utilizada para a radioterapia essa indução é extremamente rara. A ligação direta desses elementos com a doença não é

comprovada, devido ao envolvimento de múltiplos fatores, e do longo período entre a exposição e o início da oncogênese. São, ainda, associados frequentemente, sem qualquer comprovação, a ocorrência de lesões e traumas anteriores no local de aparecimento da neoplasia. Substâncias carcinógenas como o asbesto, cloreto de vinil, e herbicidas derivados do ácido fenoxiacético, clorofenóis e seus contaminantes como a dioxina, também foram relacionadas com a indução do desenvolvimento desses tumores.⁹

No passado, esses tipos de tumores eram diagnosticados como diferentes tipos de carcinomas, como carcinomas metastáticos, carcinomas de glândulas da pele, melanomas malignos, sarcomas epitelióides ou até como schwannomas malignos.

É uma massa de crescimento lento, porém no momento do diagnóstico, a apresentação clínica comum é que esses tumores já possuam um tamanho significativo, e tenha presença de uma massa palpável e sensível, podendo haver queixas de dores, inchaço e até limitação de movimento.⁵ Vale ressaltar que, diferentemente dos outros tipos de sarcomas, que são indolores, no sinovial é comum haver dor.¹⁰ Por este diagnóstico de certa forma tardio, há uma predisposição para metástase em pulmões (80%), linfonodos, e menos frequentemente para ossos e cérebro.¹

Dos exames de imagem utilizados, contamos com a radiografia simples (normais em até 50% das vezes), e a tomografia computadorizada que em geral, revelam uma massa com densidade de partes moles, lobulada, margens variadas, e podendo ter a presença de calcificação, erosão, ou até infiltração de estruturas adjacentes.^{1,10} O PET/ CT com FDG (tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada com 18Fluorine-2-fluoro-2-Deoxy-d-glucose) permite com alta sensibilidade e especificidade o diagnóstico diferencial dos diferentes tipos de sarcoma, além de ser preciso na detecção de metáste e gânglios linfáticos acometidos.¹¹

A ultrassonografia permite a visualização de massas lobuladas, hipoecóicas, circunscritas, contendo ou não áreas de necrose, e focos ecogênicos com sombra acústica posterior, que se traduzem como calcificações. Exames como o Doppler e a angiografia evidenciam neovascularização. Já a ressonância magnética, evidencia caracteristicamente uma massa multilocular heterogênea com septações internas. Este exame permite uma avaliação para o estadiamento da doença, e a verificação do acometimento intra e extra-articulares.¹

Após o diagnóstico de imagem, a biópsia deve ser feita para confirmar o diagnóstico através de avaliação celular e tecidual da amostra, que normalmente é

retirada por agulha de grosso calibre (core biopsy). Após o diagnóstico primário, punções para biópsia para confirmar diagnóstico de metástases ou recidivante costumam ser feitos com agulha fina (PAAF).¹²

Graças a avaliação imunohistoquímica, atualmente existe uma maior facilidade para os diagnósticos diferenciais¹, além de auxiliar na escolha adequada para possíveis tratamentos adicionais.⁵

Quadro 2: Estadiamento

<i>Grau histológico da neoplasia</i>	
GX	Não é possível avaliar o grau
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado
<i>T Tumor primário</i>	
TX	Não é possível avaliar o tumor primário
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
T1	Tumor de 5 cm ou menos em sua maior dimensão
T1a	Tumor superficial
T1b	Tumor profundo
T2	Tumor de mais de 5 cm em sua maior dimensão
T2a	Tumor superficial
T2b	Tumor profundo
<i>N Linfonodos regionais</i>	
NX	Não é possível avaliar os linfonodos regionais
N0	Ausência de metástases para linfonodos regionais
N1	Metástases de linfonodos regionais
<i>M Metástases a distância</i>	
M0	Ausência de metástases distantes
M1	Metástases distantes

Estágio I	A	G1, GX	T1a-1b	N0	M0
	B	G1, GX	T2a-2b	N0	M0
Estágio II	A	G2, G3	T1a-1b	N0	M0
	B	G2	T2a-2b	N0	M0
Estágio III		G3	T2a-2b	N0	M0
Estágio III		Qualquer G	Qualquer T	N1	M0
Estágio IV		Qualquer G	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Harrison, Manual de Oncologia¹². Estadiamento utilizado é o TNM.

TNM é a descrição de características histológicas e com base na clínica apresentada em cada estágio, é um meio de orientação para a terapia mais eficaz. Deve ser avaliada no momento do diagnóstico, antes do início do tratamento, para poder acompanhar a evolução do caso. São divididos em baixo (tumores bem e moderadamente diferenciados, traduzidos em G1 e G2) e alto grau (pouco diferenciados e indiferenciados, traduzidos por G3 e G4).⁹

A evolução do tumor que em seus estádios iniciais é in situ, bem circunscrito e de pequenas dimensões, pode infiltrar e comprometer estruturas importantes como tendões, nervos e ossos.¹

Existem diversos fatores que melhoram ou pioram o prognóstico dessa doença, dentre eles pode-se citar: atividade proliferativa, vascularização e necrose tumoral, a presença de calcificações ou ossificações, a idade do paciente, e o tamanho do tumor.¹ É citado também, que a presença de mastócitos é positiva para aumentar as taxas de sobrevida dos pacientes.¹³

Estudo realizado por Ortega et al⁸ mostra que há uma associação entre a relação neutrofilos/linfocitos e o prognóstico do sarcoma sinovial. Segundo a pesquisa, pacientes com esta relação maior que 3,5 apresentam uma pior sobrevida. A hipótese seria de que os neutrófilos suprimiriam a atividade antitumoral dos linfócitos TCD8. Correlacionando assim, a inflamação induzida pelo câncer e o mau prognóstico.⁸

Além disso, a recorrência no mesmo local após o tratamento cirúrgico, tem ocorrência de quase 30% em um estudo realizado retrospectivamente com base em 131 casos de sarcomas de alto grau realizado por Wlimar et al¹⁴, que tem biologia tumoral mais agressiva (estágios II ou mais avançado), é um sinal de pior prognóstico.¹⁴

Um fator que influencia diretamente na probabilidade de recidiva local é a margem cirurgia microscópica, em que caso seja negativa, diminui as chances do reaparecimento naquele sítio anatômico. O pior prognóstico e menor chance de sobrevida em pacientes que tiveram a recidiva do tumor mesmo após procedimento

cirúrgico, é ainda discutível, sendo caso de discordância entre diversos autores.¹³

Pelo fato de haver pouquíssimos casos relatados, e variáveis formas de tratamento, ainda é difícil a missão de avaliar a eficácia dos procedimentos utilizados para a terapêutica do sarcoma sinovial.¹

Tumores de pequenas dimensões, geralmente são tratados por excisão radical com ampla margem de segurança, e os resultados em relação a metástases são iguais ao procedimento de amputação. Já quanto à recidiva local, o risco se torna maior. Em casos de linfonodomegalia, deve-se fazer a retirada do gânglio linfático. A realização de radioterapia após o tratamento cirúrgico mostra-se benéfica para diminuir o risco de recidiva no local de aparecimento do tumor. Além disso, associar ainda a poliquimioterapia adjuvante e imunoterapia parece contribuir para melhores prognósticos. Alguns autores recomendam ainda a radioterapia e a quimioterapia neoadjuvante.¹

A diminuição das taxas de recidiva após tratamento radioterápico é quase unanimidade entre os autores, porém, efeitos adversos importantes são passíveis de ocorrer, principalmente em radiação de feixe externo, como deiscência, diferença de comprimento dos membros com encurtamento do membro tratado, necrose avascular, e maior risco de fratura patológica.¹³

Devido aos efeitos colaterais de um tratamento com radioterapia, na prática é menos comum essa escolha terapêutica para crianças, que ainda estão em desenvolvimento ósseo e de outras estruturas que serão afetadas. Com isso, o padrão acaba sendo a quimioterapia nesses pacientes.¹⁵ Em seu trabalho Brennan et al¹⁵ relata “O papel da idade como um fator prognóstico foi examinado em estudos institucionais únicos, a epidemiologia de vigilância de base populacional dos EUA, o registro de Cancer End Results (SEER) e o registro de câncer nacional inglês.^{4,2} Ferrari e cols⁹ demonstraram que as crianças tiveram um desfecho melhor do que os adultos, sugerindo que isso foi provavelmente devido ao uso de mais quimioterapia na faixa etária mais jovem... No entanto, o melhor resultado em pacientes mais jovens, em parte, é provavelmente explicado pela biologia do SS, em particular, o papel do índice genômico (IG).”

Indo na contramão da opção terapêutica relatada anteriormente, o padrão atual na Europa e até mesmo nos EUA, onde foi feita a pesquisa, é evitar quando possível a quimioterapia adjuvante, ou seja, em pacientes com tumores pequenos e ressecados.¹⁵

No caso de tumores de dimensões maiores, que já contam com invasão de

estruturas adjacentes, em especial dos ossos, geralmente o procedimento optado é a amputação, seguida de quimioterapia, devido ao pior prognóstico e maior risco de metástases.¹

Sobre as drogas utilizadas na quimioterapia para os sarcomas de tecidos moles, segundo Yen et al⁷: “A antraciclina de agente único é a terapia de primeira linha padrão, com sobrevida global mediana em torno de 12 a 14 meses. Combinação com ifosfamida pode melhorar a taxa de resposta, mas está associada a toxicidades. Gemcitabina e docetaxel podem ser uma opção alternativa.”⁷

Vining et al¹⁶, citam em seu artigo que pacientes em uso de doxorrubicinaifosfamida obtiveram como resultado um tempo postergado de recidiva local dos tumores ou até a ausência de recidiva. Porém, o estudo foi feito com todas as histologias de sarcomas com diferentes quimiossensibilidades, o que prejudica na comprovação da eficácia dos medicamentos em histologias mais raras como os sinoviais.¹⁶

Além das terapêuticas que atuam nos mecanismos biológicos do câncer, outras novas opções têm surgido, e estão sendo mais estudadas nos últimos anos, elas são baseadas em: agentes alvos moleculares que compõe as alterações genômicas específicas da doença; e na modulação do sistema imunológico.⁷

Nosso sistema imunológico possui imunossupressores que regulam o sistema imunológico para evitar respostas exacerbadas desnecessárias e doenças auto-imunes, e células tumorais aberrantes afetam esses tipos de moléculas do nosso sistema imune de maneira que conseguem alterar vias de sinalização, pontos de verificação, e morte programadas.⁷ Os dois principais que já tem atividade benéfica comprovada para os sarcomas são os anticorpos monoclonais PDGFRA em associação com a doxorrubicina, e os antiangiogênicos como os inibidores de VEGF. Outras promessas nessa área são os CSF-1R, SINE, MDM2, CDK4 e os EZH2.⁷

Quanto as imunoterapias, o inibidor do checkpoint imunitário (ICI) tem atividade eficaz em alguns tipos de sarcomas, mas não está comprovado o benefício, principalmente em tumores mais avançados. Outras opções como vacinas virais ou células T adotivas são terapias em estudo que se destinam aos CTA NY-ESO-1, que tem expressão aumentada na maioria dos sarcomas sinoviais.⁷

O autor Silverstein et al¹⁰, relata ainda em seu trabalho outros novos estudos terapêuticos “Um estudo adicional dos mecanismos de tumorigênese pela proteína de fusão SYT-SSX pode fornecer uma abordagem mais direcionada à terapia. A este

respeito, tem havido tentativas para interromper a proteína de fusão SYT-SSX in vitro. 21 Outros estudos se concentraram nas proteínas superexpressas nos sarcomas sinoviais, como BCL2, receptor do fator de crescimento epidérmico e ERBB2 (anteriormente HER2 / neu), e estudos preliminares estão sendo realizados visando essas proteínas. Assim, é possível vislumbrar uma abordagem terapêutica mais racional para essa doença.”¹⁰

CONCLUSÕES

O câncer de uma maneira geral, apesar de ser muito estudado, continua sendo um enigma para a sociedade médica. Em especial os tumores raros, como é o caso do sarcoma sinovial, que como dito anteriormente acomete 2 pessoas a cada 100.000 indivíduos.

Há ainda muitas contradições entre os autores sobre quais terapias devem ser abordadas. O foco no conhecimento da patogênese, e o progresso nas ações diagnósticas e de diferenciação da doença também ajudarão de forma indireta em tratamentos mais específicos. Para atingir excelência no campo de estudos e obter o aprofundamento necessário dessa doença, pesquisas e relatos de casos devem ser incentivados.

Neste relato de caso, foi eficiente até então, a terapia cirúrgica e radioterápica utilizadas para a eliminação do tumor, além da prevenção da não recidiva. O membro foi conservado, sem a necessidade de amputação, para garantir uma margem livre de segurança. Fica claro que o acompanhamento multidisciplinar é imprescindível para garantir um melhor prognóstico para a paciente, e que a doença requer um seguimento contínuo.

REFERÊNCIAS

1. Rosa ACF et al. Sarcoma sinovial fibroso do pé: relato de caso. *Radiol Bras* [online]. 2002, vol.35, n.1, pp.51-4. ISSN 0100-3984.
2. Sanchez MF, Ucelay JF, Castaño AMI, Viana AA, Gómez MJ, Moyano JA. Sarcoma sinovial del pie. *Oncología (Barc.)* [Internet]. 2006 Dic [citado 2018 Sep 28]; 29(10):44-5.
3. Mendonça GS, Artiles CB, Freitas NA, Mendonça SB. Sarcoma sinovial monofásico relato de caso. Dez 2015. *Revista Científica da FMC* Vol. 10, 2.
4. Souza RR, et al., Investigation of IGF2, Hedgehog and fusion gene expression profiles in pediatric sarcomas, *Growth Horm. IGF Res.* 2014 Aug;24(4):130-6.
5. Ribeiro ILA, Monteiro LC, Melo ACR, Lyra TC, Ferreira JCCF, Paz AR et al. Synovial sarcoma: case report. *RGO, Rev. Gaúch. Odontol.* [Internet]. 2017 Set [citado 2018 Set 28]; 65(3): 260-4.
6. Álava E. *Patología Molecular de los sarcomas.* *Oncología (Barc.)* [Internet]. 2005 Sep

[citado 2018 Sep 28]; 28(9):22-38.

7. Yen CC, Chen TWW. Next frontiers in systemic therapy for soft tissue sarcoma. 2018. *Chin Clin Oncol* ;7(4):43.

8. Ortega DY, Cano AA, Llamasa LAS, Sanchezb CHSC, Saida HM, Ortiza KL, Hubbe MC. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with survival in synovial sarcoma. 2018. *Surgical Oncology* 27, 551–5.

9. Fróes FJLF, Sanches JJA. Primary cutaneous sarcomas. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2006 June [cited 2018 Nov 28];81(3):207-21.

10. Silverstein D, Klein P. Large Monophasic Synovial Sarcoma: A Case Report and Review of the Literature. Jan 2014. *Cutis*. 93.

11. Ergul N, Aydın M. FDG PET/CT findings in rare sarcomas. 2013. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 32(5):324–7.

12. Choy E, Yoon SS, Hornicek FJ, DeLaney TF, Sarcomas de Tecidos Moles e ósseos. In Chabner B A, Longo D L, *Manual de Oncologia de Harrison*. 2. AMGH. 2015. 796-821.

13. Baptista AM, Camargo OP, Croci AT, Oliveira CRGCM, Azevedo NRS, Giannotti MA et al. Synovial sarcoma of the extremities: prognostic factors for 20 nonmetastatic cases and a new histologic grading system with prognostic significance. *Clinics* [Internet]. 2006 Oct [cited 2018 Sep 28]; 61(5):381-6.

14. Wilmar JM, Sarmiento BJQ, Silveira LPJ, Abreu CBD, Abreu IPN, Ferreira EC. Sarcomas de alto grau: estudo retrospectivo de 131 casos. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2008 Apr [cited 2018 Sep 28];35(2):83-7.

15. Brennan B. Synovial sarcoma: current perspectives. 2015. *Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults* 2016:6: 21–6.

16. Vinnin CC, Sinnamon AJ, Ecker BL, Kelz RR, Fraker DL, Roses RE, Karakousis GC. Adjuvant chemotherapy in resectable synovial sarcoma. *J Surg Oncol*. 2017; 9999:1–9.

RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA EM OBSTETRÍCIA

INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN OBSTETRICS

Bianca B. Meneguetti¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores – Radiologia Intervencionista; Gestação de Alto Risco; Puerpério; Hemorragia puerperal

Keywords – Radiology Interventional; High Risk Pregnancy; Postpartum period; Postpartum Hemorrhage

RESUMO

Introdução: Sempre se aceitou que a utilização da radiologia em Obstetrícia era proibida. Com a melhoria dos equipamentos, crescimento dos estudos em animais, este método diagnóstico começou a ser liberado. As emergências abriram caminhos antes proibidos. Há crescimento da radiologia intervencionista nas situações onde o risco está presente em diversas causas. **Objetivo:** Fazer uma revisão das indicações, técnicas, e, principalmente os resultados da utilização do Raio X em uma mulher grávida. **Métodos:** Revisão bibliográfica sobre a utilização do Raio X em Obstetrícia, a partir dos descritores e busca de base de dados. **Resultados:** Observou-se que a maioria das séries de casos está relacionada com o acretismo placentário, com resultados muito bons. A colocação de balões nas artérias ilíacas antes da cesariana eletiva, diminui dramaticamente a hemorragia e consequentemente o risco de vida materno. Procedimento que apresenta algum risco, mas que hoje deve fazer parte do protocolo de uma maternidade de risco. O procedimento também está indicado na placentação baixa e nos abortamentos que cursam com hemorragia incontrolável. **Conclusões:** Está amplamente indicada a colocação de balões nos casos diagnosticados de acretismo placentário. Estas pacientes deverão ser encaminhadas aos centros terciários com serviço de radiologia apta. Em situações de emergência sem diagnóstico prévio, devemos seguir o protocolo que recomenda a sequência: massagem uterina, fluidos intravenosos, diagnóstico da causa, prostaglandina via retal, compressão aórtica bimanual, transferência para um centro terciário, tamponamento por balão, ácido tranexâmico intravenoso, suturas de compressão no útero, radiologia intervencionista e, se apropriado, embolização de artéria uterina e histerectomia abdominal subtotal ou total.

ABSTRACT

Background: It was always accepted that the use of radiology in obstetrics was

¹ Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO. biancameneguetti@hotmail.com

² Professor Titular em Medicina da UNIFESO

prohibited. With the improvement of the equipment, the growth of the animal studies, this diagnostic method began to be released during the gestation. Emergencies opened previously forbidden paths. The present situation observes the growth of interventional radiology in situations where the risk has its most diverse causes. **Objectives:** To review the indications, techniques, and the results for using X-ray in a pregnant woman. **Methods:** Bibliography review focusing on X-ray in Obstetrics, from the keywords and database search. **Results:** It was observed that most of the number of cases are related to placental accretion, with very good results. The placement of balloons in the iliac arteries prior to elective cesarean section dramatically reduces bleeding and consequently the risk of maternal life. Procedure that presents some risk but that today should be part of the protocol of a maternity risk. The procedure is also indicated on low placentation, in miscarriages with uncontrollable hemorrhage. **Conclusions:** Placement of balloons in cases diagnosed with placental accretion is widely indicated. These patients should be referred to the tertiary centers with a radiology service capable of this procedure. In emergency situations without previous diagnosis, we should follow the protocol that recommends the following: uterine massage, intravenous fluids, diagnosis of the cause, rectal prostaglandin, bimanual aortic compression, transfer to a tertiary center, balloon tamponade, intravenous tranexamic acid, sutures of compression in the uterus, interventional radiology and, if appropriate, uterine artery embolization and subtotal or total abdominal hysterectomy.

INTRODUÇÃO

A garantia de qualidade e segurança são componentes importantes da imagem obstétrica. O quesito qualidade envolve o credenciamento da unidade de imagem, bem como inspeção de equipamentos para função e qualidade de imagem. O pessoal que trabalha na unidade deve demonstrar qualificações para realizar, avaliar e interpretar os estudos de imagens radiológicas. A padronização dos elementos necessários do exame ajuda a garantir que um exame de qualidade tenha sido realizado. O controle da qualidade e segurança, bem como requisitos médicos e equipamentos ou programas em ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética têm que ser discutidos com um olhar de profundidade, principalmente devido ao seu uso cada vez mais frequente na gravidez. ⁽¹⁾

A hemorragia obstétrica é a primeira causa de mortalidade materna no mundo se considerarmos a inclusão dos países desenvolvidos, já que entre os em desenvolvimento a pré-eclâmpsia ainda domina a estatística da Organização Mundial da

Saúde. Ocorre devido a consequência de várias condições materno-fetais, entre as quais devemos mencionar as anormalidades placentárias, como acretismo, atonia uterina e gravidez ectópica. Esta complicação obstétrica leva a uma elevada morbimortalidade que obriga a realização de uma busca por novas técnicas profiláticas minimamente invasivas, visando a diminuição do sangramento intraoperatório. ⁽²⁾

Estima-se que entre um quarto e metade das mortes maternas evitáveis são secundárias à hemorragia. Muitas mulheres sofrem alto grau de morbidade na forma de necrose hipofisária e renal, insuficiência cardíaca, coagulopatia, insuficiência respiratória, transfusões de sangue e histerectomia por causa do excesso da perda de sangue. ⁽³⁾

A Organização Mundial da Saúde estima uma taxa de fatalidade de 1% para os 14 milhões de casos anuais de hemorragia obstétrica. Dados do Reino Unido sugerem que, para cada mulher que morre de hemorragia, mais de 60 foram submetidas à histerectomia devido à hemorragia. ⁽³⁾

Estes dados são ratificados pelo artigo de Gonsalves & Belli ⁽⁴⁾ que enfocam nos dados da Organização Mundial da Saúde de outra forma, estimando que o sangramento puerperal complica 10% de todos os nascidos vivos, contribuindo com 24% de todas as mortes maternas anualmente no mundo. Apesar destas fatalidades serem raras em nações desenvolvidas, pelo menos dois grandes levantamentos nestes países mostraram que aproximadamente dois terços dos casos de morbidade materna grave estão relacionados a hemorragia obstétrica. ⁽⁴⁾

A definição precisa de hemorragia obstétrica permanece nebulosa, com numerosos sistemas de classificação atualmente em uso em todo o mundo. Tradicionalmente, a perda de sangue de 500mL para parto vaginal e 1000mL para cesariana tem sido utilizado na classificação da hemorragia obstétrica. No entanto, recentemente, um painel internacional de especialistas nas áreas de obstetrícia, ginecologia, hematologia e anestesiologia propôs os seguintes critérios para a identificação de mulheres com risco aumentado de resultados adversos da hemorragia obstétrica: sangramento ativo > 1000mL em 24 horas após o nascimento, que continua apesar da utilização de medidas iniciais, incluindo agentes uterotônicos de primeira linha e massagem uterina. ⁽⁵⁾

As complicações hemorrágicas estão entre as três principais causas de mortalidade materna em todo o mundo. No entanto, a maioria das hemorragias pós-parto é imprevisível e é tipicamente secundária a: ⁽⁶⁾

- útero atônico após parto normal ou prolongado, resultando em parto normal ou cesariana,
- lesão uterina e cervical (isso ocorre mais comumente como resultado de parto instrumental ou no momento de cesariana secundária a complicações cirúrgicas; é mais comum em associação com a placenta prévia e placenta acreta),
- atraso do sangramento na unidade de recuperação ou na enfermaria pós-natal em mulheres que tiveram parto normal ou submetidas à cesariana; raramente, a hemorragia secundária pode se manifestar após 24 horas,
- sangramento descontrolado após histerectomia de emergência por hemorragia pós-parto devido à coagulopatia ou complicações cirúrgicas. ⁽⁶⁾

Classicamente, massagem uterina, ocitócitos, reposição de líquidos, tamponamento uterino com gases ou balões (balão de Bakri), compressão manual da matriz, reparo cirúrgico na descontinuidade epitelial, manutenção da placenta in loco e posterior tratamento com metotrexato, ou, os grandes pontos (B-Lynch) são algumas das medidas usadas para parar o sangramento, manter a paciente viva e sua capacidade reprodutiva. Portanto, algumas atitudes mais agressivas poderiam ser evitadas, como a histerectomia e a ligadura das artérias hipogástricas. ⁽⁷⁾

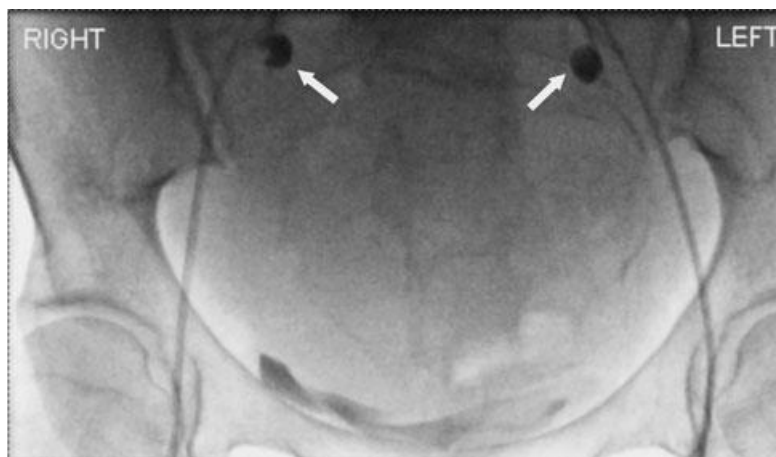
Após o grande trauma da complicação hemorrágica, muitas vezes as mulheres têm que suportar as consequências dos tratamentos mutilantes. Infelizmente, em alguns casos, mesmo essas medidas não resultam em resposta adequada, levando à morte materna. Assim, a busca de novas tecnologias para atenuar os efeitos, por vezes desastrosos, da hemorragia que complica a gravidez, o parto e o puerpério, resultou no uso da radiologia intervencionista para o controle. ⁽⁷⁾

A radiologia intervencionista (RI) é uma metodologia de tratamento minimamente invasiva que utiliza modalidades de imagem, incluindo fluoroscopia, ultrassom e algumas vezes tomografia computadorizada (TC). As técnicas de RI utilizadas para a Hemorragia Pós-Parto (HPP) primária incluem embolização arterial transcater (TAE) e oclusão de balão arterial. ⁽⁵⁾

Os cateteres são colocados através das artérias femorais, com balões na extremidade distal que podem ser inseridos nas artérias uterinas ou nas artérias ilíacas. Depois de controlar a perda de sangue, os balões são esvaziados e os cateteres são removidos. Se o resultado hemostático não for satisfatório após a desinsuflação dos balões, a embolização das artérias é realizada, geralmente com uma preparação de gelatina absorvível chamado Gelfoam. ⁽⁷⁾

A Figura 1 apresenta um procedimento exitoso com a colocação de dois balões nas artérias ilíacas que evitaram a hemorragia puerperal. ⁽⁴⁾

FIGURA 1 – Arteriograma que apresenta os dois balões colocados adequadamente nas ilíacas com finalidade de evitar hemorragia puerperal. ⁽⁴⁾



Mesmo que a radiologia intervencionista tenha sua causalidade em várias etiologias da hemorragia intraparto, a placenta acreta tem uma importância muito maior no dia a dia dos plantões de maternidade. ⁽⁸⁾

A placenta acreta ocorre quando as vilosidades coriônicas invadem o miométrio de forma anormal. É dividido em três graus com base na histopatologia: placenta acreta onde as vilosidades coriônicas estão em contato com o miométrio, placenta increta onde as vilosidades coriônicas invadem o miométrio e placenta percreta onde as vilosidades coriônicas penetram a serosa uterina. ⁽⁸⁾

Tornou-se a principal causa de histerectomia de emergência com morbidade materna em torno de 60% e a mortalidade em até 7% das mulheres. Além disso, a incidência de complicações perinatais também é aumentada devido a partos prematuros e pequenos para a idade gestacional. ⁽⁸⁾

A placenta acreta está se tornando uma complicação cada vez mais comum da gravidez, principalmente devido ao aumento da taxa de parto cesárea nos últimos 50 anos. O prognóstico provavelmente continuará a aumentar. Wu et al. relataram uma incidência de 1: 533 nascimentos para o período de 1982 a 2002, muito maior do que os relatos anteriores variando de 1: 4027 a 1: 2510 nascimentos nas décadas de 1970 a 1980. ⁽⁹⁾

Devido à alta morbidade associada a essa condição, o diagnóstico pré-operatório preciso da placenta acreta desempenha um papel crucial no tratamento dessas situações. A ultrassonografia pré-natal é utilizada para apoiar o diagnóstico e orientar o manejo clínico, levando provavelmente a resultados favoráveis. Há muito

tempo se aceita que o tratamento definitivo da placenta acreta é a histerectomia. Várias técnicas adjuvantes foram propostas ao lado da cirurgia. Estes incluíram tratamento com metotrexato e / ou colocação de cateter balão intra-operatório de artéria ilíaca interna para oclusão e / ou embolização arterial para reduzir a perda sanguínea intraoperatória e as necessidades de transfusão. ⁽⁸⁾

A mediana da idade materna é de cerca de 34 anos e a mediana da paridade é de 2,5. O risco de desenvolver placenta acreta aumenta com o número de partos cesáreos anteriores. Estes variam de 2% entre mulheres com placenta prévia a apenas 39 a 60% entre mulheres com duas ou mais cesáreas anteriores. Até 88% das mulheres têm placenta prévia concomitante. ⁽¹⁰⁾

A histerectomia-cesárea por placenta acreta está associada ao aumento da morbidade materna devido à hemorragia maciça que requer grande volume de transfusão de sangue, lesão de bexiga ou lesão urinária, internação em unidade de terapia intensiva e internação prolongada. Há um esforço contínuo para melhorar o resultado dessas mulheres e medidas para reduzir a perda de sangue. ⁽¹⁰⁾

Uma destas medidas é a Radiologia Intervencionista, que deve obedecer a protocolos rígidos, sob pena de fracasso se não seguidos. As pacientes precisam ser diagnosticadas no período pré-natal através de exames de imagem (como ultrassom Doppler ou ressonância magnética). Os critérios de inclusão na propedêutica invasiva irão se basear no potencial de sangramento perinatal, conforme o julgamento da equipe de Obstetrícia, e incluem doenças placentárias, como placenta acreta e placenta prévia, assim como a gestação ectópica e coagulopatia materna. ⁽²⁾

Em uma sala de Hemodinâmica, todos os casos serão atendidos e assistidos por uma equipe anestésica preparada, e as pacientes serão submetidas à anestesia peridural. A técnica preferencialmente utilizada é a punção bilateral da artéria femoral comum que será colocada através de introdutores curtos de 5 ou 6 FR. A Heparinização local pelo introdutor é realizada com uma solução de 5.000 UI de Heparina em 100mL de solução fisiológica, em seguida faz-se cateterismo seletivo da artéria ilíaca interna contralateral, com guia hidrofílico 0,035 e catéter Cobra II.

O diâmetro da artéria ilíaca interna é medido através de uma análise quantitativa que está disponível no equipamento da hemodinâmica. Assim, são introduzidos na origem das artérias ilíacas os balões de angioplastia semicomplascentes (7 x 20 Passeo 35-Biotronik) sempre sob orientação angiográfica, logo depois é injetado 2mL de contraste pelo balão para garantir o seu adequado posicionamento, sendo então

realizada uma imagem final para controle angiográfico.

Para se evitar deslocamentos desses balões, estes são mantidos desinsuflados e fixados à pele externamente à pele. Logo em seguida, a paciente será transportada para o centro cirúrgico, para a sala que ocorrerá a cirurgia. Durante a cirurgia e após a retirada do feto, os balões serão insuflados intermitentemente conforme a decisão do cirurgião. Os introdutores serão mantidos acoplados a um sistema de pressurização irrigada com solução fisiológica contínua durante todo o procedimento. ^(2, 11)

OBJETIVOS

Primário

Revisar e valorizar a utilização da radiologia em Obstetrícia, enfocando a vertente intervencionista do método propedêutico.

Secundários

Discutir sua introdução no protocolo de Obstetrícia da Faculdade do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho tem como metodologia uma revisão da bibliografia sobre a utilização da técnica do Raios X em Obstetrícia. Para isso foram consultados os principais sistemas de busca usando os descritores radiologia, radiologia intervencionista, gestação de alto risco, hemorragia puerperal.

Foram encontrados artigos em inglês e português, retirados do site de busca científico PubMed, Scielo, Lilacs, a partir dos descritores já citados acima. A busca foi selecionando artigos de acordo com alguns critérios de inclusão e exclusão, como: Revisão bibliográfica, artigos publicados nos últimos anos e descritores. A pesquisa tentou encontrar artigos favoráveis e contrários ao método, com série de casos e descrição da técnica.

RESULTADOS

O principal diagnóstico para a utilização da radiologia intervencionista em Obstetrícia é a hemorragia puerperal. Alguns artigos aparecem na literatura com o tema, quer seja descrevendo a técnica e suas complicações, quer seja sob a forma de grupo de casos onde o método invasivo foi empregado.

Krutman et al. ⁽²⁾ analisaram os resultados de 15 pacientes com elevado risco de sangramento obstétrico, submetidas ao implante de catéteres e balão profilático para oclusão temporária das artérias hipogástricas guiados pelo Raio X. Todas as pacientes

incluídas no estudo foram diagnosticadas no período pré-natal com doença placentária associada a alto risco de hemorragia obstétrica. ⁽²⁾

A média de idade das pacientes estudadas foi de 36 anos (32-42 anos). Nove pacientes eram portadoras de acretismo placentário, quatro de placenta prévia, uma com gestação ectópica e uma apresentava miomatose uterina e coagulopatia associada a Lupus Eritematoso Sistêmico. Com um volume total de contraste entre 20 e 160 ml (média de 84 ml). Em oito casos (53%), não precisou de transfusão sanguínea no intraoperatório ou no pós-operatório. Em dois casos, apenas uma complicação associada ao procedimento foi evidenciada, a trombose arterial de artéria ilíaca externa. Os autores concluíram que a oclusão temporária de artérias hipogástricas é um método seguro e efetivo para controle de hemorragia em pacientes com elevado risco de sangramento obstétrico, quando realizado por equipe experiente. Ressaltam, entretanto, que os resultados deste estudo são observacionais, retrospectivos e não randomizados; portanto, não se pode utilizar corriqueiramente essa técnica, mas há a possibilidade de incluí-la no arsenal de recursos para casos selecionados com potencial para sangramento. ⁽²⁾

Outro artigo publicado foi o de Shrivastava et al. ⁽¹²⁾ cujo objetivo foi comparar os resultados utilizando mulheres com placenta acreta, que foram submetidas à histerectomia cesárea com e sem cateteres intravasculares profiláticos por balão. Sessenta e nove pacientes realizaram histerectomia após a retirada do feto e anexos, sendo que 19 indivíduos tiveram cateteres com balão inseridos antes do ato operatório, enquanto 50 indivíduos tiveram histerectomia sem o procedimento prévio. ⁽¹²⁾

Não foram observadas diferenças significativas na perda sanguínea estimada ($p = 0,79$), transfusão de hemoderivados ($p = 0,60$), tempo operatório ($p = 0,85$) e dias de internação pós-operatória ($p = 0,85$). Não houve diferenças significativas nos desfechos secundários entre os grupos. Os autores concluíram que cateteres de balão intravasculares profiláticos não beneficiaram mulheres com placenta acreta submetidas a histerectomia pós cesariana. ⁽¹²⁾

Mais uma contribuição foi dada por Garimi & Salim ⁽⁸⁾ com a proposta de inserção de cateter de balão intravascular para oclusão e / ou embolização arterial das artérias pélvicas como terapia adjuvante invasiva, a fim de minimizar a perda de sangue durante a histerectomia após cesariana. ⁽⁸⁾

Em casos seletivos, a colocação de um cateter balão foi feita concomitantemente ao tratamento conservador, com a intenção de evitar a histerectomia, preservando a

fertilidade. A colocação de cateteres de balão intravascular foi realizada em vários locais, desde a porção proximal da aorta até mais distalmente dentro da divisão anterior das artérias ilíacas internas. ⁽⁸⁾

Mais frequentemente, esta técnica foi combinada com embolização arterial concomitante. O racional da inserção de cateteres de balão intravascular é diminuir o fluxo sanguíneo para o útero e potencialmente levar à redução da perda de sangue. Além disso, possibilita a realização de cirurgias em circunstâncias mais fáceis e controladas, com hemorragias menos profundas. Até o momento, os resultados da utilização de cateterização profilática da artéria ilíaca interna pré-operatória como tratamento adjuvante à histerectomia ou em casos de manejo conservador são ambíguos e são amplamente limitados pelo pequeno tamanho da amostra. ⁽⁸⁾

Com posição mais otimista e definitiva, Newsome et al. ⁽¹³⁾, afirmam que a embolização na hemorragia pós-parto é altamente eficaz, com taxas de sucesso clínico variando de 80% a 90%. As taxas de controle de sangramento são maiores, aproximando-se de 98%. Os fatores comprovados que influenciam as taxas de sucesso clínico incluem a ausência da coagulação intravascular disseminada, o extravasamento no angiograma e a instabilidade hemodinâmica. ⁽¹³⁾

O que os autores ressaltam é que este procedimento só deve ser realizado por radiologistas intervencionistas treinados com experiência no uso de materiais embólicos. Não houve efeitos prejudiciais significativos da embolização arterial transcater na fertilidade. Pelo contrário, existem vários relatos de gravidez a termo após embolização pélvica. O material de escolha é o Ploughs Gelfoam ou slurry grosso, porque com ele, de 2 a 4 semanas de duração da oclusão é suficiente para evitar hemorragia adicional, enquanto ainda permite desenvolvimento lento de colaterais, prevenindo isquemia. ⁽¹³⁾

A avaliação do local de acesso e da eficácia do procedimento é necessária: abscesso e embolização inadvertida devem ser controladas. ⁽¹³⁾

De acordo com as notas de boas práticas publicadas pelo Royal Faculdade de Obstetras e Ginecologistas (RCOG 2007), Agarwal et al. ⁽¹⁴⁾ defendem a radiologia intervencionista e deve ser usada nas situações de emergência nas hemorragias puerperais com presteza, sem postergar sua utilização com outras manobras. Os autores são categóricos em afirmar que comparada com outras opções, esta técnica oferece alta taxa de sucesso e preserva a fertilidade. ⁽¹⁴⁾

O procedimento é realizado sob condições fluoroscópicas, orientação na qual os cateteres angiográficos são usados para cateterizar a divisão anterior das artérias ilíacas

internas com sua embolização. Os autores apresentam uma série de casos de 10 pacientes compilados ao longo de 2 anos, em dois hospitais universitários de Londres com sucesso. ⁽¹⁴⁾

A hemorragia puerperal é a maior indicação da radiologia intervencionista, mas existem outras indicações como a gravidez ectópica cervical que mesmo rara, representando 0,15% do todas as gravidezes ectópicas com uma incidência de 1: 9000 gestações, e está associada a significativa morbidade e mortalidade, principalmente por complicações hemorrágicas, e tem sido tradicionalmente tratado pela total histerectomia abdominal. ⁽¹⁴⁾

Mais recentemente, a ultrassonografia transvaginal permitiu o diagnóstico precoce da prenhez no colo do útero, com possíveis tentativas em preservação uterina. O maior risco desta estratégia é hemorragia maciça antes ou depois da interrupção da gravidez. Embolização da artéria uterina tem sido amplamente utilizada para controlar hemorragia anteparto devido a gravidez ectópica cervical não diagnosticada com bons resultados, mas é cada vez mais utilizado como um complemento para terapia conservadora. ⁽¹⁴⁾

Existem relatos de casos de embolização controlando com sucesso a hemorragia devido a gravidez abdominal (Figura 2). Nos países desenvolvidos, o aborto induzido ou espontâneo é seguro, com baixas taxas de morbidade e mortalidade. Grave hemorragia pós-aborto é incomum, ocorrendo em 0,82 por 100.000 abortos. A embolização foi usada com sucesso para controlar a hemorragia pós-aborto, mas este papel é menos amplamente relatado na literatura. ⁽⁴⁾

FIGURA 2 – Gestação abdominal vista pela ressonância magnética como uma das indicações para a radiologia intervencionista para evitar hemorragia. ⁽⁴⁾



DISCUSSÃO

Uma primeira questão que deve ser discutida é a disponibilidade, nas situações de emergência, deste tipo de abordagem terapêutica. Poucas maternidades têm um departamento permanente de radiologia intervencionista e a maioria dos centros obstétricos não tem equipamento radiológico. ⁽⁷⁾

Se necessário, ou ao gerenciar um paciente em uma situação de emergência, pode ser complicado remover um paciente em estado crítico para qualquer outro setor de um hospital. É ainda pior se uma equipe externa tiver que ser chamada à distância. Supõe-se que pelo menos 2 horas são necessárias para que este grupo esteja pronto para intervir. ⁽⁷⁾ Este enorme intervalo de tempo pode ser fatal para o paciente. ⁽¹⁵⁾

As maternidades são aconselhadas a ter protocolos para técnicas de radiologia intervencionista, tanto para ações internas quanto em associação com grandes instalações que fornecem equipamentos e pessoal especializado. No entanto estes procedimentos requerem recursos que, atualmente, não estão disponíveis para todos os locais de nosso país. ⁽¹⁵⁾

Portanto, é muito importante tomar decisões com antecedência em casos que se espera que evoluam com hemorragia copiosa. Como já foi amplamente descrito neste trabalho, este é o caso da placenta prévia e, principalmente, em mulheres submetidas a uma ou mais cesarianas, uma vez que estão sujeitas ao desenvolvimento de acréscimo placentário de qualquer grau (acreta, increta ou percreta). ⁽¹⁵⁾

Embora embolização arterial para tratar a hemorragia pós-parto tenha sido relatada pela primeira vez em 1979 em uma mulher que já havia sofrido ligadura arterial hipogástrica bilateral e histerectomia, uma recente revisão Cochrane de artigos randomizados ou quasirandomizados compararam atitudes farmacológicas, cirúrgicas e radiológicas, e encontraram somente um artigo que afirmava que a utilização do misoprostol via retal apresentava melhores resultados que a embolização arterial. ⁽¹⁵⁾

O melhor protocolo seria que, ao se desconfiar da placentação em segmento inferior pela ultrassonografia, imediatamente fossem realizadas imagens com fluxo de Doppler colorido e a ressonância magnética, que é o padrão-ouro. Com esta ferramenta é possível fazer diagnósticos de acretismo, e de sua extensão e profundidade. ⁽⁷⁾

Após o diagnóstico, o término da gestação pode ser programado por meio de uma cesariana, com prévia inserção dos cateteres nas artérias femorais, em sala radiológica adequada, associada a outros procedimentos, como tamponamento uterino com balão de Bakri, para iniciar a estabilização do paciente, seguida de intervenção

radiológica, ou pode ser seguida de histerectomia em condições mais favoráveis.

O Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG - Reino Unido) ⁽⁶⁾ publicou um protocolo para aplicar a radiologia intervencionista em situações de emergência ou eletivas. As indicações de emergência relatadas são atonia uterina após trabalho de parto prolongado com ou sem cesariana; complicações cirúrgicas de lesões uterinas durante a cesariana; hemorragias tardias em unidades de recuperação após parto vaginal ou cesariana; e sangramento pós-histerectomia. Quanto às situações eletivas, o objetivo principal é o uso profilático do procedimento nos casos já diagnosticados ou suspeitos de acréscimo placentário (principalmente placenta prévia em mulheres previamente submetidas à cesárea). ⁽⁶⁾

Os relatos na literatura geralmente compreendem poucos casos. Uma das maiores séries descritas é composta por 42 mulheres submetidas à embolização da artéria uterina após o término da gravidez entre 17 e 23 semanas, com subsequente hemorragia incoercível. Vinte e dois apresentavam atonia uterina, 7 placentação anormal, 5 lacerações cervicais, 3 perfuração uterina e 5 outras complicações. Houve seis casos de placenta acreta. O procedimento foi bem-sucedido em evitar a histerectomia em 38 das 42 mulheres (90%). ⁽¹⁶⁾

Em muitas séries da literatura, a radiologia intervencionista demonstra resultados favoráveis em relação à morbidade materna. Um estudo australiano ⁽¹⁷⁾ analisou 26 casos de acréscimo placentário comprovado histologicamente (7 acreta, 5 increta e 14 percreta) e 8 foram submetidos a procedimento endovascular prévio a cesariana. Os autores encontraram redução estatisticamente significativa na perda de sangue, necessidade de transfusões e volume transfundido. O tempo operatório não foi diferente com ou sem cateterismo, e não houve diminuição no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital, mas o tempo de anestesia foi maior. Houve menor necessidade de realizar histerectomia. ^{(?)18?}

Um estudo francês relatou 17 casos coletados em 128 meses, divididos em dois grupos: um grupo preventivo quando a placenta acreta foi diagnosticada durante a gravidez (6 casos) e um grupo curativo (11 casos) diagnosticado no parto. A embolização foi primariamente bem-sucedida em todos os casos. Entre as mulheres do grupo preventivo, uma foi submetida à histerectomia por hemorragia dois dias após o procedimento e outra foi submetida a uma segunda embolização, devido à hemorragia dois meses após a embolização inicial. As perdas sanguíneas foram significativamente menores no grupo preventivo, mas mais tarde um caso de sinéquia intrauterina e um

caso de amenorreia foram registrados. ⁽¹⁸⁾

Com o surgimento destas complicações tardias, nem todos os autores concordaram com os benefícios do método. Há um relatório sobre 69 mulheres submetidas à cesariana e histerectomia, diagnosticadas como portadoras de placenta acreta em um período de 10 anos. Em 19 delas foram colocados cateteres de balão, enquanto 50 foram submetidos exclusivamente à histerectomia ⁽¹²⁾. Os autores não observaram diferenças quanto ao volume de perda sanguínea, transfusões, tempo operatório e tempo de internação pós-operatório. Três acidentes foram registrados na colocação do cateter e um paciente necessitou de bypass arterial. Há também uma descrição de um caso de necrose uterina diagnosticada dez dias após a embolização arterial com Gelfoam para hemorragia pós-parto de difícil controle. ⁽¹²⁾

Um outro enfoque que mostra algumas dificuldades com a radiologia intervencionista em Obstetrícia pode ser observado no artigo de Kirby et al. ⁽³⁾ que avaliaram a eficácia e segurança da embolização arterial no tratamento da hemorragia pós-parto e os fatores associados ao sucesso clínico. Em análise retrospectiva de todos os pacientes submetidos ao método em três instituições (43 pacientes) de 1996 a 2007, todas com diagnóstico de placenta invasiva nos seus diferentes graus. ⁽³⁾

A média de idade dos pacientes foi de 31 anos 5 (variação de 21 a 40 anos). Dezoito mulheres (42%) eram primíparas e detalhes da alta, requisitos de transfusão, resultados de hematologia e coagulação, detalhes de embolização e resultados clínicos foram coletados. O sucesso clínico foi definido como a cessação do sangramento sem a necessidade de repetir a embolização, a laparotomia, ou histerectomia após embolização, ou a morte. ⁽³⁾

A taxa de sucesso clínico foi de 79% (n = 34). Quatro pacientes foram submetidos à nova embolização com sucesso. Duas pacientes que não haviam sido submetidas à histerectomia antes da embolização foram submetidas à histerectomia por sangramento (sem embolização repetida). Uma foi submetida à histerectomia duas semanas após a cirurgia por necrose uterina. Uma de oito pacientes que haviam sido submetidas à histerectomia antes da EA exigiram uma laparotomia para um grande hematoma retroperitoneal, e uma paciente morreu de anoxia cerebral secundária a hipotensão, apesar de repetir a embolização. ⁽³⁾

O sucesso clínico não foi relacionado ao tipo de parto, causa da hemorragia, necessidade de transfusão, tempo desde o parto até a embolização, ou histerectomia antes do processo invasivo de embolização ($p > 0,05$). Os autores concluem que a

embolização é segura e eficaz. Embolização repetida pode ser necessária em pacientes com extravasamento ativo na angiografia. ⁽³⁾

No entanto, embora seja uma técnica desenvolvida há algum tempo, seu uso na Obstetrícia não tem sido frequente. Seria interessante estabelecer um protocolo rígido para indicação da embolização, que muito provavelmente levaria a uma queda na enorme taxa de mortalidade materna devido a hemorragias, promovendo taxas de sobrevivência, saúde dessas mulheres e preservando sua capacidade. ⁽³⁾

Após esta discussão dos resultados fica claro que a modernidade trouxe uma forma efetiva de evitar a morte materna causada pela hemorragia obstétrica: a radiologia intervencionista. Os serviços de saúde devem priorizar protocolos que incluam o uso de radiologia intervencionista nos casos onde a hemorragia pós-parto é provável ou até mesmo imprevisíveis. ⁽³⁾

Em hospitais com serviço de radiologia intervencionista, devem ser elaborados algoritmos de tratamento que identifiquem claramente o momento e o local adequado no tratamento da hemorragia pós-parto. Onde os serviços de radiologia intervencionista não são disponíveis ou onde não há serviço de radiologia intervencionista de plantão contínuo, fundos hospitalares devem assegurar que exista um acordo formal acordado para a prestação destes serviços, quer seja em maior centro próximo ou através da formação de uma rede de atenção terciária. ⁽⁶⁾

CONCLUSÕES

A radiologia intervencionista está indicada sempre que uma condição obstétrica esteja relacionada com possível hemorragia no parto ou puerpério imediato (exemplo como a placenta prévia ou acreta).

Quando esta hemorragia seja uma condição de emergência e inesperada, devemos seguir o algoritmo proposto por Chandraharan & Krishna: ⁽¹⁹⁾

- massagem uterina
- fluidos intravenosos
- Estabelecer a etiologia, assegurar a disponibilidade de sangue e medicamentos que induzem contrações do útero, ocitocina, ergometrina e prostaglandina
- compressão aórtica bimanual
- para locais de poucos recursos antes da transferência para um centro terciário
- Tamponamento por balão ou tamponamento uterino. Administrar ácido tranexâmico intravenoso (1 g)

- Suturas de compressão no útero (B-Lynch ou técnica modificada)
- Desvascularização pélvica sistemática (uterina, ovariana, quádrupla ou ilíaca interna)
- Radiologia intervencionista e, se apropriado, embolização de artéria uterina
- Histerectomia abdominal subtotal ou total

Portanto, há necessidade de realização de novos estudos para que esse método terapêutico seja inserido com sucesso na prática clínica mundialmente. Dependendo não somente da tecnologia, mas também de profissionais capacitados, investimentos em centros especializados nos hospitais, equipamentos, agilidade da equipe em realizar o diagnóstico das patologias que requerem tais procedimentos e muitas outras. Para que assim essa nova abordagem terapêutica, que cresce em todas as especialidades da medicina, seja uma realidade na prática e sua introdução no protocolo de Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

REFERÊNCIAS

1. Holt R, Abramowicz JS. Quality and Safety of Obstetric Practices Using New Modalities Ultrasound, MR, and CT. Clin Obstet Gynecol. 2017;60(3):546-61.
2. Krutman M, Galastri FL, Affonso BB, Nasser F, Travassos FB, Messina ML et al. Revisão de 15 casos submetidos à oclusão temporária bilateral de artéria ilíaca interna em pacientes com alto risco para hemorragia obstétrica. J Vasc Bras. 2013; 12(3):202-6
3. Kirby JM, Kachura JR, Rajan DK, Sniderman KW, Simons ME, Windrin RC et al. Arterial Embolization for Primary Postpartum Hemorrhage. J Vasc Interv Radiol 2009; 20:1036–45.
4. Gonsalves M, Belli A. The Role of Interventional Radiology in Obstetric Hemorrhage. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010; 33:887–95.
5. Mahankali SS. Interventional Radiology: A disruptive innovation which is transforming management of post-partum haemorrhage. J Obstetric Anaesth Crit Care. 2017;
6. Royal College of Obstetrician Gynecologists. The role of emergency and elective interventional radiology in postpartum haemorrhage. 2007;(Good Practice no 6).
7. Lippi UG. Interventional radiology to treat severe obstetric hemorrhages. Einstein. 2011;9(4 Pt
8. Garma G, Salim R. Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Placenta Accreta. Obstet Gynecol Int. 2012; 873929
9. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am J Obst Gynecol. 2005; 192(5): 1458-61
10. Saha PK, Bagga R, Kaira J, Arora A. An alternate surgical approach to reduce hemorrhage and complications during cesarean hysterectomy for adherent placenta. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;228
11. Fischman AM, Swinburne NC, Patel RS. A Technical Guide Describing the Use of Transradial Access Technique for Endovascular Interventions. Techniques in vascular

and interventional. *Radiology* 2015;18:58-65.

12. Shrivastava VK, Nageotte MP, Major CA, Haydon M. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.*2007;197(4):402.e1-5.

13. Newsome J, Martin J, Bercu Z, Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum Hemorrhage (PPH). in *Techniques Vascular and Interventional Radiology.*2017 [citado em 20 de junho 2019] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2017.10.007>

14. Agarwal N, Deinde O, Willmott F, Bojahr H, MacCallum P, Renfrew I et al. A case series of interventional radiology in postpartum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol.*2011;31:499–502.

15. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003249. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD003249.

16. Wise A, Clark V. Challenges of major obstetric haemorrhage. *Best Pract Res. Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(3):353-65.

17. Angstmann T, Gard G, Harrington T, Ward E, Thomson A, Giles W et al. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach. *Am J Obst Gynecol.* 2010; 202(1):38. e 1-9.

18. Diop AN, Chabrot P, Bertrand A, Constantin JM, Cassagnes L, Storme B et al. Placenta accreta: management with uterine artery embolization in 17 cases. *J Vasc Interv Radiol.*2010;21(5):644-8.

19. Chandrachan E, Krishna A. Diagnosis and management of postpartum haemorrhage. *BMJ* 2017;358:3875.

OS BENEFÍCIOS DA METFORMINA PARA NÃO DIABÉTICOS

THE BENEFITS OF METFORMIN FOR NON-DIABETICS

Caio Cazuza D. Tanajura¹; Flavio Morgado²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Metformina; Benefícios;
Keywords: Metformin; Benefits

RESUMO

Introdução: Com o passar dos anos, cada vez mais doenças cardiovasculares tem surgido, principalmente em países em desenvolvimento, por seu menor controle sobre os fatores de risco. A metformina é um fármaco antidiabético usado como primeira escolha no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e seu uso tem se mostrado benéfico naqueles que têm ou não diabetes por sua ação de aumento da sensibilidade à insulina. A ativação de uma proteína que também é ativada pelo exercício físico pode ser o principal alvo desse fármaco e causa dos seus benefícios, sendo eles aumento da sensibilidade à insulina no fígado e nos músculos. Efeitos benéficos também foram observados nos adipócitos e sobre um hormônio produzido neles, causando um aumento do gasto energético e diminuição do apetite. Outros efeitos como perda de peso sem uma restrição calórica, diminuição da gordura androide e ginecoide, melhora do perfil lipídico, da hemoglobina glicada e da lesão hepática também puderam ser observados, mostrando assim um importante papel futuro da metformina na prevenção de doenças cardiovasculares. **Objetivo:** Reafirmar os benefícios da metformina para não diabéticos. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica na PUBMED para artigos publicados nos últimos 10 anos, em humanos e texto completo grátis. **Conclusão:** A metformina se mostrou com inúmeros benefícios para aqueles que fazem seu uso, sendo eles diabéticos ou não, porém apesar de serem claros eles, ainda há muito o que estudar sobre ela. Vimos que a associação dela com as modificações do estilo de vida trouxe benefícios ainda maiores do que quando feitos isoladamente.

ABSTRACT

Background: Over the years, more and more cardiovascular diseases have emerged,

¹ Aluno do Curso de Graduação do UNIFESO.

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

especially in developing countries, due to their less control over risk factors. Metformin is an antidiabetic drug used as the first choice in the treatment of type 2 diabetes mellitus and its use has shown to be beneficial in those who have or not diabetes due to its action of increasing insulin sensitivity. Activation of a protein that is also activated by exercise may be the main target of this drug and its benefits are increased insulin sensitivity in the liver and muscles. Beneficial effects have also been observed on adipocytes and on a hormone produced in them, causing increased energy expenditure and decreased appetite. Other effects such as weight loss without calorie restriction, decreased android and gynoid fat, improved lipid profile, glycated hemoglobin and liver damage could also be observed, thus showing an important role of metformin in preventing cardiovascular disease in the future. **Objectives:** To reaffirm the benefits of metformin for non-diabetics. **Methods:** Bibliographic search at PubMed for articles published in the last 10 years, human tested and free full text. **Conclusion:** Metformin has shown to have numerous benefits for those who use it, whether they are diabetic or not, but although they are clear, there is still much study to do about it. We saw that her association with lifestyle changes brought even greater benefits than when done in isolation.

INTRODUÇÃO

O surgimento de doenças cardiovasculares tem aumentado nos últimos anos, principalmente em países em desenvolvimento, devido a um não controle desses países na prevenção e conscientização dos fatores de risco, como obesidade, tabagismo, hipertensão, má alimentação e urbanização.¹

A metformina é um fármaco antidiabético oral usado como primeira linha de tratamento do diabetes mellitus tipo 2 aprovado pela American Diabetes Association (2017).² É um fármaco com ação antioxidante, que melhora a sensibilidade à insulina e que devido a isso tem reduzido risco cardiovascular nas pessoas que fazem uso.²

Um estudo observado por Junior et al (2008) demonstrou que tanto a metformina quanto a mudança no estilo de vida (dieta e exercício físico) diminuiram a incidência de diabetes mellitus tipo 2 em 31% e 58%, respectivamente, quando comparados ao grupo controle.³ Esse resultado não é casual, pois foi observado a ativação da AMPK (proteína quinase ativada por adenosina mono-fosfato) tanto pelo exercício físico quanto pela metformina, sendo essa enzima principal alvo de ação deste fármaco.³

Junior et al (2008) também mostraram que a monoterapia com metformina gerou uma redução da glicemia em jejum quando comparada ao grupo controle, devido a suas ações hepáticas e musculares de sensibilização da insulina, e em consequência, inibição

da gliconeogênese e da glicogenólise, estimulação da glicogênese nos hepatócitos e um aumento da captação da glicose na musculatura esquelética.³

Feig et al (2016) mostraram que a melhora da resistência à insulina devido a maior captação de glicose no músculo esquelético e nos adipócitos leva a um aumento da concentração endógena do GLP-1 (peptídeo 1 semelhante a glucagon), enzima que causa efeitos benéficos no bom controle glicêmico, ajudando gestantes desse estudo na manutenção do ganho de peso ideal da gestação, sem malefícios ao feto.⁴

Tang et al (2016) demonstraram que a metformina atua como um sensibilizador de leptina, um hormônio com origem nos adipócitos que exerce efeitos no cérebro na inibição da ingestão de alimentos, aumento do gasto energético e regulação de nervos autonômicos, mostrando um papel importante na regulação do peso corporal.⁵ Já em tecidos periféricos, esse hormônio atua no fígado, músculos e pâncreas promovendo a oxidação de gordura e inibição da secreção de insulina.⁵

Prat (2018) mostrou que a ação da metformina sobre o fígado inibe a lipólise e liberação subsequente de FFA do tecido adiposo, causando uma diminuição de ácidos graxos livres (AGL) e em consequência, redução e normalização dos níveis das transaminases após 1 ano de tratamento com metformina, demonstrando melhora na lesão do fígado causada pelos AGL.⁶

No estudo realizado por Riera-Borrul (2017) observou-se uma maior perda de peso no grupo que fez o uso da metformina e manteve restrição calórica na ingestão alimentar do que no grupo que realizou apenas restrição alimentar.⁷ Além disso, foi notado que após a descontinuação desse fármaco e retomada dos hábitos alimentares, o grupo que fez o uso da metformina teve menor ganho de peso, mostrando benefício da metformina tanto na redução quanto para evitar o aumento do peso.⁷

Kujawska-Luczak (2017) comparou o efeito do orlistat com a metformina em mulheres obesas sem doenças crônicas, como o diabetes, tendo obtido resultados significativos na redução do peso corpóreo e redução da massa (medidos em quilograma) de gordura andróide e ginecóide, sendo eles de maior significância no grupo que fez uso da metformina.⁸ Em concordância, Zhou (2017) mostrou em seu trabalho com pacientes chineses uma perda significativa no peso corpóreo após 16 semanas do uso da metformina, quando comparado ao placebo, e que esse efeito de perda de peso continuou por até 8 anos, apesar da diminuição do ritmo de perda.⁹

Siskind (2016) comparou pacientes que faziam uso de clozapina, um fármaco antipsicótico que tem como efeito adverso o ganho de peso, com pacientes que faziam

uso deste fármaco e metformina, encontrando um resultado de diminuição de peso no grupo com a associação, mesmo esses não tendo diabetes previamente, concluído que deve-se fazer orientação aos psiquiatras desta associação para amenizar ou reverter os efeitos adversos causados por antipsicóticos.¹⁰

Goldberg et al (2013) compararam a relação de HDL (lipoproteína de alta densidade) e LDL (lipoproteína de baixa densidade) em 3234 pacientes descritos em 3 grupos (uso da metformina, mudanças no estilo de vida e placebo), não havendo diferença inicial na linha de base entre os grupos, obtendo como resultados a diminuição do LDL e o aumento do HDL após 1 ano de estudo.¹¹ Ao comparar os grupos da metformina e do placebo, os resultados foram ainda mais significativos, observando além da melhora do LDL e do HDL, também a melhora do VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade).¹¹

Outro benefício observado por Stagi et al (2017) foi a redução significativa no IMC (índice de massa corpórea) em crianças não diabéticas, com idade média de 13,7 anos e obesidade que, após 12 meses de ingestão de 1500mg diária de metformina, apresentaram melhora dos níveis do lipidograma, redução de LDL e aumento de HDL.¹²

Beysel (2018) observou em seu estudo durante 1 ano, comparando o uso isolado da insulina com a associação insulina -metformina, uma prevalência menor de síndrome metabólica no grupo da associação ($DM = -8,9\% \pm 1,3\%$, $p = 0,028$), tendo também constatado a diminuição dos fatores de risco para seu aparecimento.¹³ Ele observou também melhora nos níveis de pressão sistólica e diastólica no grupo que fez o uso da metformina, contribuindo assim para a melhora do estado de síndrome metabólica encontrado no início do estudo.¹³

Já Feng et al (2017) compararam em seu estudo o efeito da metformina com outros 2 fármacos antidiabéticos orais, a liraglutida e glicazida, observando melhora significativa nos níveis de HbA1c (hemoglobina glicosilada) após 12 meses de uso desses 3 fármacos e que a partir de 24 semanas, o grupo que fez uso da metformina demonstrou níveis menores do que os outros dois grupos ($-3,1\%$ e $-3,3\%$, $p < 0,001$).¹⁴

Ibrahim et al (2018) concluíram em seu trabalho que intervenções no estilo de vida são sim benéficas para melhora da saúde, principalmente na redução do risco de síndrome metabólica em 40 a 70%, porém, algumas das pessoas estudadas, tinham resistência a essa intervenção e recorriam à intervenção farmacológica com metformina, o que se mostrou diminuição significativa de 31% no risco relativo para doenças cardiovasculares quando comparado ao placebo, mostrando assim sua importância na

prevenção de doenças, bem como de uma melhor saúde para aqueles que fazem seu uso.¹⁵

OBJETIVOS

Reafirmar os benefícios da metformina para não diabéticos.

MÉTODOS

Revisão de literatura na base de dados PUBMED empregando os descritores: “Metformin” e “Benefits” para artigos publicados nos últimos 10 anos, em humanos e texto completo grátis. Foram encontrados 175 artigos que, após submetidos à leitura do título e do resumo, foram selecionados os primeiros 15 artigos que tiveram linguagem simples e correspondência com o assunto abordado nesse trabalho.

O quadro sinóptico abaixo exhibe um resumo dos artigos selecionados.

Autor	Ano	Relevância
Ibrahim	2018	Ações para prevenção do diabetes
Beysel	2018	Comparação entre pacientes em uso de insulina associado ou não com a metformina
Lin et al	2018	Diminuição de eventos cardiovasculares maléficis à vida
Prat L	2018	Efeito benéfico sobre a esteatose hepática e hormônios produzidos no fígado
Feng W et al	2017	Comparação da metformina com outros fármacos antidiabéticos orais
Stagi S et al	2017	Melhora na qualidade de vida de crianças e adolescentes com síndrome metabólica
Zhou L	2017	Auxílio na perda de peso independente do índice de massa corpórea
Kujawska-Luczak et al	2017	Compara metformina com outro fármaco antidiabético em pacientes obesos
Riera-Borrul et al	2017	Compara a potencialização do efeito da metformina em pacientes que têm dieta restrita ou não
Mazhar H	2016	Compara a metformina com a sitagliptina em pacientes hipertensos e com dislipidemia, porém que não têm diabetes
Feig D et al	2016	Efeitos benéficos em mulheres grávidas com diabetes tipo 2
Tang X et al	2016	Ação sobre o receptor da leptina e a melhora na esteatose hepática
Siskind D	2016	Benefícios para pacientes em uso do antidepressivo clozapina
Goldberg	2013	Efeitos sobre as lipoproteínas quando se associa a metformina com mudanças no estilo de vida dos pacientes
Junior et al	2008	Ação da metformina sobre uma enzima importante na melhora da síndrome metabólica, a AMPK

DISCUSSÃO

O surgimento de doenças cardiovasculares em países em desenvolvimento tem se elevado nos últimos anos em comparação com países desenvolvidos, pois estes não fornecem incentivos governamentais para controlar e/ou prevenir fatores como: diabetes, obesidade, dislipidemia, hipertensão, sedentarismo, má alimentação, urbanização e tabagismo.¹

A metformina é um agente antidiabético oral bem tolerada por aqueles que a utilizam, usada no tratamento do diabetes tipo 2, euglicêmico e não causa hipoglicemiasendo.¹ Tem como função melhorar a sensibilidade à insulina, inibindo principalmente a gliconeogênese hepática, diminuindo a glicemia em jejum, e até de antioxidante, reduzindo peso corporal, pressão sanguínea e perfil lipídico, consequentemente a incidência de eventos cardiovasculares.^{1,2}

Junior et al (2018) evidenciou a relação entre a metformina e a redução da LDL, através da ativação da AMPK, enzima essa ativada também por exercícios físicos.³ A AMPK tem papel na manutenção da homeostasia energética através da ativação de uma cascata de reações em resposta à alteração energética da célula.³

A redução na glicemia causada pela metformina se deve principalmente às suas ações sensibilizadoras de insulina no fígado e músculos.^{3,13} No primeiro, provoca inibição da produção de glicose, já no segundo, aumenta a captação de glicose, provocando rápida redução da glicemia plasmática, já que, diferentemente de outros fármacos antidiabéticos, a metformina não causa hipoglicemia.³

É um componente-chave no equilíbrio fisiológico da obtenção de energia para as celular do corpo possuindo outras funções como aumento do transporte de glicose no músculo esquelético e adipócitos por aumentar a concentração endógena do GLP-1(peptídeo 1 semelhante a glucagon), provocando redução de peso por diminuição do apetite e redução da hiperinsulinemia por aumento da sensibilidade à insulina.⁴

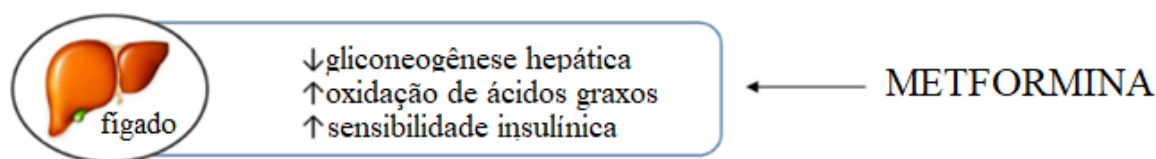
Outro mecanismo observado foi o aumento da sensibilidade à leptina, hormônio derivado de adipócitos que tem efeitos como, inibição da fome e aumento do gasto calórico, tendo efeito significativo na regulação do peso corpóreo.⁵ A leptina atua diretamente promovendo oxidação de gordura através do fígado, pâncreas e músculos, inibindo assim a secreção de insulina.⁵

Tang et al observaram que quando há uma resistência hepática a esse hormônio, há acúmulo de gordura no fígado, o que favoreceria doenças metabólicas como obesidade e diabetes.⁵ Em contrapartida, quando há maior sensibilidade a esse hormônio, é observado uma menor deposição de gordura nas células hepáticas e musculares, e consequentemente, menor incidência de esteatose hepática.⁵

Prat (2018) e Beysel (2018) demonstraram que devido a metformina ter efeitos benéficos em múltiplos órgãos, provoca uma redução de glicose e de ácidos graxos livres no plasma, reduzindo a produção hepática de glicose através da inibição da gliconeogênese, aumentando o consumo dos ácidos graxos, e consequentemente,

diminuindo sua liberação pelo tecido adiposo, como resume a figura abaixo.^{6,13}

Mecanismo Antidiabético no Fígado



Fonte: Prat L. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease. Hormones (2018) 17:219–229.⁶

Prat (2018) e Riera-Borrul (2017) compararam a metformina com a vitamina E e a melhora dos hábitos dietéticos, observando um efeito benéfico sobre as transaminases em todos os grupos estudados, porém no grupo da metformina esse efeito foi mais expressivo, notando uma melhora da lesão hepática causada pelos ácidos graxos armazenados.^{6,7}

Efeito da dieta

Diversos benefícios foram observados quando se associou o uso da metformina com a redução da ingesta calórica, quando comparada somente à redução da ingesta, como aumento do gasto energético, redução significativa do peso corpóreo e proteção contra doenças metabólicas, provocando pouca ou nenhum efeito toxicológico.⁷

Estudo realizado com mulheres por Kujawska-Łuczak et al (2017) mostrou após 3 meses de utilização diária da metformina uma diminuição do peso corporal, da circunferência da cintura, da gordura corpórea e da porcentagem das gorduras androide e ginecoide (medidos em kg), benefícios esses mesmo naquelas que não tinham resistência insulínica anteriormente.⁸ Fatores esses que além de estéticos, reduzem o risco futuro do desenvolvimento de obesidade nessas pessoas, aumento assim a qualidade de vida e a expectativa de vida.⁸

Quando Kujawska-Łuczak et al (2017) o comparou ao orlistat, outro fármaco antidiabético oral, a perda de peso corporal foi menos significativa, porém nos outros parâmetros citados, o efeito da metformina foi mais expressivo.⁸

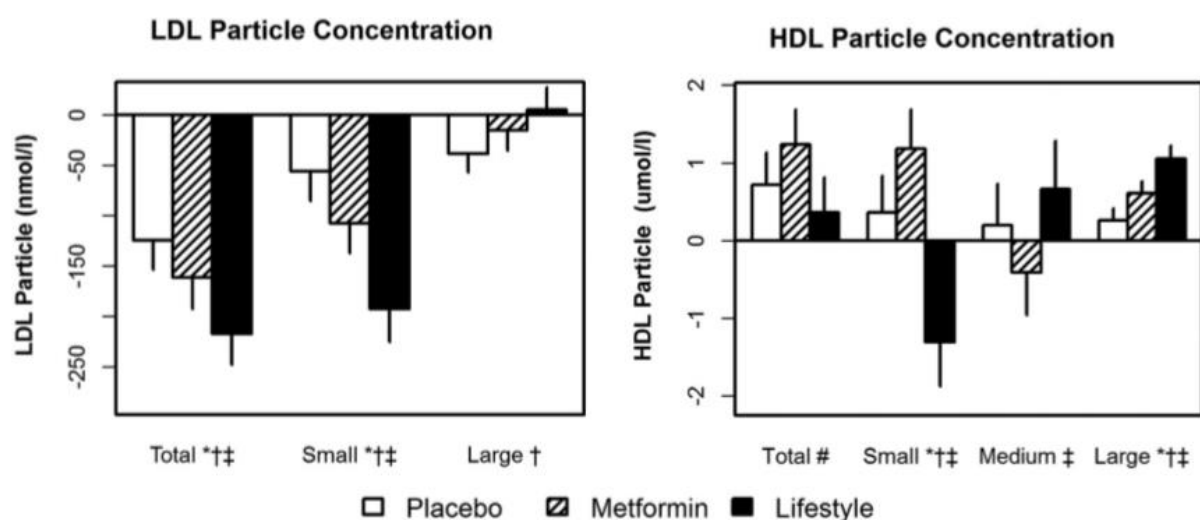
Em estudo realizado na China por Zhou (2017) durante 16 semanas, comparou-se a metformina com placebo. Após este prazo, a perda de peso basal no grupo da metformina foi de -2,4kg ($r = 0,257$, $p = 0,000$), que, mesmo sem demonstrar perda de peso significativa após este prazo, teve um efeito benéfico com duração de até 8 anos após o fim do estudo.⁹

Em outro estudo também realizado por Zhou (2017), essa perda de peso chegou a cerca de 2,9kg ($p = 0,0149$), sendo esse efeito da perda sustentado por até 8 anos.⁹

Além disso, uma redução de peso maior foi observada em países do ocidente, possivelmente por terem um IMC médio mais alto, mostrando que o IMC basal inicial tem influência sobre a magnitude dessa redução após o medicamento.⁹

Siskind (2016) notou que pacientes em uso de antidepressivos que antes ganhavam peso e pioravam seu perfil lipídico, após o uso da metformina, mesmo sem serem diabéticos, tiveram benefícios satisfatórios, sendo observado perda de peso e melhora do perfil lipídico, com diminuição de LDL e melhora de HDL, bem como diminuição da circunferência abdominal, quando comparado aos pacientes que fizeram uso de placebo.¹⁰

Goldberg M et al (2013) mostrou uma redução da lipólise, redução na taxa de colesterol e LDL (LDL particle concentration), e aumento leve de HDL (HDL particle concentration) não só pelo uso da metformina, mas também pela mudança no estilo de vida, como demonstra o gráfico abaixo.¹¹ O primeiro se mostrou com resultados limitados a um curto prazo, enquanto que esse outro se mostrou eficiente não só no curto, como também no longo prazo, evidenciando a não necessidade de continuação da metformina por longos períodos.¹¹



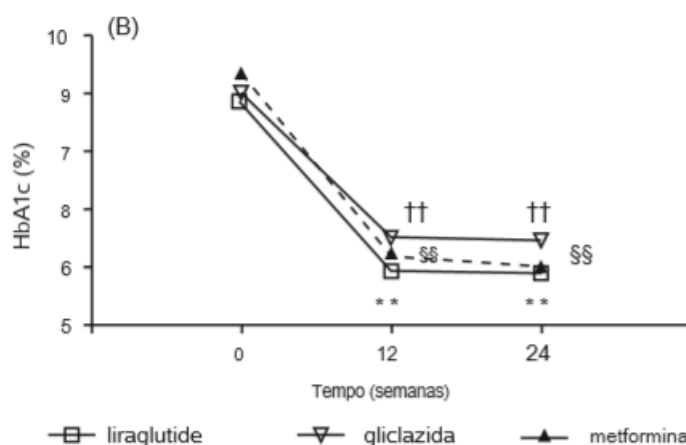
Fonte: Goldberg M. et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. J Clin Endocrinol Metab, October 2013, 98(10):3989–399.¹¹

Além disso, dados mostraram melhora nos níveis lipídicos, como colesterol total ($p < 0,05$), colesterol HDL ($p < 0,0001$), colesterol LDL ($p < 0,0001$).¹² Bem como uma redução significativa no curto prazo do IMC naqueles que fizeram uso da metformina, sendo ele também significativo em crianças e adolescentes com obesidade, sendo notado também uma melhora da sensibilidade à insulina avaliado pelo índice de Matsuda.¹²

Beysel (2018) observou a diminuição de incidência de síndrome metabólica, bem

como da pressão arterial e da hemoglobina glicada (HbA1c) nos participantes do estudo, independente da melhoria lipídica no sangue, sem a ocorrência de hipoglicemia, nem acidose e nem a deficiência de vitamina b12.¹³ Esses efeitos benéficos se deram possivelmente por uma melhora na sensibilidade à insulina, e em consequência, maior captação de glicose no músculo e melhora do fluxo sanguíneo para utilização dos nutrientes.¹³ Em contrapartida, quando aconteceu o uso de outros medicamento antidiabéticos sem a metformina, as taxas de síndrome metabólica, pressão arterial e HbA1c se elevaram.¹³

Feng et al (2017) observou também uma diminuição da gordura intra-hepática nas pessoas estudadas que fizeram uso da metformina, bem como a menor incidência de DHGNA (Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica), resultados esses alcançados devido a perda de peso delas.¹⁴ Além do mais, redução expressiva na hemoglobina glicada de cerca de 3% do encontrado no início do estudo foi observada após 12 e 24 meses, como pode ser visto no gráfico a seguir, observando uma maior diferença para outros antidiabéticos, principalmente a partir de 24 meses fazendo uso da metformina.¹⁴



Fonte: FENG W. et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes* 9 (2017), 800–809.¹⁴

Junior et al (2008) e Ibrahim et al (2018) concluíram em seus estudos que a realização de atividade física, ingestão de dieta menos calórica e mais saudável associados com o uso da metformina geraram melhores resultados, entre eles, redução no peso, melhora dos níveis de gorduras e da incidência de obesidade e diabetes, não podendo serem obtidos resultados tão significativos com o uso exclusivo deste medicamento.^{3,15} Por isso, a ideia de associar vários métodos tem melhores resultados, visto que, para a maioria das pessoas, a modificação do estilo de vida é um recurso limitado.¹⁵ Essa associação deve ser estimulada para todos aqueles que desejam ter uma vida mais saudável, principalmente para aqueles que têm uma predisposição a

desenvolver diabetes e síndrome metabólica em até 70%, visto que o uso da metformina retarda e/ou até evita o aparecimento delas, quando se comparado ao placebo.¹⁵

CONCLUSÃO

Esta revisão conclui que a metformina tem ajudado e muito na melhora da qualidade de vida de muitas pessoas pelo mundo, bem como aumentando a expectativa de vida e o bem-estar dos que fazem seu uso, principalmente pelos seus efeitos benéficos na diminuição do peso, gordura e risco de doenças cardiovasculares. Apesar do uso da metformina ser bem disseminado no mundo, é provável que seu uso possa melhorar a qualidade de vida de não diabéticos com a associação da modificação do estilo de vida, pois essa mostrou-se mais benéfica, do que o uso isolado para obtenção dos resultados desejados. No entanto, esta revisão propõe que mais estudos sejam aprofundados para confirmar o efeito positivo da associação da metformina com outras terapias no aumento da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Mazhar H. Beneficial effects of sitagliptin and metformin in non-diabetic hypertensive and dyslipidemic patients. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.29, n ° 6 (Supl), november de 2016, pp.2385-2389
2. Lin et al. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus - a cohort study. *PeerJ* 6: e4578 2018. DOI 10.7717 / peerj.4578
3. Junior A. et al. Metformina e AMPK Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no contexto da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/1
4. Feig D. et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy)- a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2016) 16: 173
5. Tang X. et al. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice. *Journal of Endocrinology* (2016) 230, 227–23
6. Prat L. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease. *Hormones* (2018) 17:219–229.
7. Riera-Borrul M. et al. Metformin Potentiates the Benefits of Dietary Restraint- A Metabolomic Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2263
8. Kujawska-Łuczak M. et al. The effect of orlistat versus metformin on body composition and insulin resistance in obese. *Arch Med Sci* 4, June / 2017
9. Zhou L. The magnitude of weight loss induced by metformin is independently associated with BMI at baseline in newly diagnosed type 2 diabetes - Post-hoc analysis from data of a phase IV open-labeled trial. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(4):671–677
10. Siskind D. Metformin for Clozapine Associated Obesity- A Systematic Review and Meta-Analysis. *journal. pone.0156208* June15,2016
11. Goldberg M. et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein

subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2013, 98(10):3989–399

12. Stagi S. et al. Retrospective Evaluation of Metformin and or Metformin Plus a New Polysaccharide Complex in Treating Severe Hyperinsulinism and Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents with Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2017, 9, 524; doi:10.3390/nu9050524

13. Beysel S. The effects of metformin in type 1 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders* (2018) 18:1

14. FENG W. et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes* 9 (2017), 800–809

15. Ibrahim M. et al. Global status of diabetes prevention and prospects for action A consensus statement. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; e3021

DIFICULDADE DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

DIFFICULTIES IN CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE DIAGNOSIS

Thayane S. Brito¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Doença de Charcot Marie Tooth; Doença de Charcot Marie Tooth Diagnostico; Neuropatia Hereditária Sensorial e Motora Tipo I e II.

Keywords: Charcot Marie Tooth disease; Charcot Marie Tooth Disease Diagnosis; Hereditary Sensory and Motor Neuropathy Type I and II.

RESUMO

Introdução: A Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a neuropatia sensorial, motora e hereditária (NSMH), transmitida com mais frequência, podendo ser causada por um gene autossômico dominante, recessivo ou ligado ao cromossomo X. Seu diagnóstico é feito através da sua clínica, estudos neuromioelétricos, citogenéticos, e moleculares, onde a doença pode ser classificada como CMT tipo I ou tipo II. Apesar de ser a doença mais comum entre as neuropatias motoras e sensitivas, a doença de CMT ainda é pouco conhecida por muitos profissionais da saúde. **Objetivos:** Relatar o caso de uma paciente com Doença de Charcot-Marie-Tooth, que demorou 15 anos para ter o diagnóstico da doença, por ser rara e pouco conhecida. **Métodos:** Foram eleitos 17 artigos das bases de dados nacionais e internacionais como Scielo, Medline e Lilacs, com os descritores utilizados foram Doença de Charcot-Marie-Tooth, Doença de Charcot-Marie-Tooth Diagnóstico, Neuropatia Hereditária Sensorial e Motora Tipo I e II. **Relato de Caso:** Paciente do sexo feminino, 16 anos, com queixa de dificuldade na marcha desde o primeiro ano de idade. Foram feitos encaminhamentos para diversos especialistas e solicitadas tomografia de crânio, radiografia de membros inferiores, ressonância magnética da coluna lombar, mapeamento cerebral com EEG digital, que não evidenciaram nenhuma alteração. A doença foi diagnosticada após o exame de eletroneuromiografia e potenciais evocados que evidenciou uma neuropatia sensitivo-motora de predomínio desmielinizante. **Considerações finais:** É possível a partir desse relato, mostrar o quanto a doença de Charcot-Marie-Tooth é rara e que muitos profissionais de saúde desconhecem dessa patologia, visto que, a paciente só teve seu diagnóstico depois de 15 anos com clínica desta doença.

¹ Acadêmica do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

² Professor do Curso de Medicina UNIFESO.

ABSTRACT

Introduction: Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT) is the most common transmitted sensory, motor and hereditary neuropathy (NSMH) that may be caused by an autosomal dominant, recessive, or X-linked gene. After electroneuromyography, cytogenetic, and molecular studies, the disease can be classified as CMT type I or type II. Despite being the most common disease among motor and sensory neuropathies, CMT disease is still little known by many health professionals. **Objectives:** Report the case of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease, who took 15 years to be diagnosed with the disease, as it is rare and little-known. **Methods:** seventeen articles were selected from national and international databases such as SciELO, MEDLINE and LILACS. The keywords used were Charcot-Marie-Tooth Disease, Charcot-Marie-Tooth Disease Diagnosis, Hereditary Sensory and Motor Neuropathy Type I and II. Medical data and clinical exams were collected with the patient and her mother. **Case Report:** Female patient, 16 years old, complaining about difficulty to walk since she was one year old. Neurologists and orthopedists referred the patient to be hospitalized and undergo for cranial tomography, lower limb radiography, lumbar spine magnetic resonance imaging, digital electroencephalography (EEG) brain mapping. Exams did not show any pathologic changes. The disease was diagnosed only after an electroneuromyography with evoked potentials that showed a demyelinating sensory-motor neuropathy. **Final considerations:** It is possible from this report, to show how rare Charcot-Marie-Tooth disease is and that many health professionals are unaware of this pathology, since the patient was only diagnosed after 15 years with the symptoms for this disease.

INTRODUÇÃO

As neuropatias hereditárias são um grupo de transtornos genéticos lentamente progressivos que afetam os nervos periféricos sensoriais e motores, podendo ser classificadas em sete tipos, sendo a mais comum delas a NSMH tipo I e II, responsável por 80 a 90% dos casos, referente à doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), também conhecida como “Atrofia Muscular Peroneal”.¹

A doença de Charcot Marie Tooth foi descrita por Friedrich Schultze em 1884 e, em 1886, o neurologista e professor de anatomia patológica, o francês Jean-Martin Charcot e seu aluno Pierre Marie descreveram a doença, publicada, posteriormente, na Inglaterra por Howard Henry Tooth, naquele mesmo ano. Charcot, Marie e Tooth relacionaram a doença com uma função anormal do sistema nervoso periférico.²

A CMT pode ter origem autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X. A

clínica é caracterizada por amiotrofia, hipoestesia, paresia e arreflexia distal em membros inferiores, podendo acometer, tardiamente, os músculos distais dos membros superiores. A fraqueza muscular distal predominante nesses pacientes pode determinar, em crianças e adultos, importantes disfunções motoras na deambulação.^{3,4} Além disso, a presença de deformidade do pé cavo, a marcha sobre as pontas dos pés ou desajeitada com quedas frequentes, contribuem ainda mais para sua suspeita diagnóstica.^{2,5}

Apesar de ser a doença mais frequente dentre as neuropatias hereditárias motoras e sensitivas, a doença de CMT ainda é pouco descrita em pesquisas, o que poderia ser uma das justificativas no atraso e dificuldades no seu diagnóstico.³

Em estudos eletrofisiológicos, a doença pode ser classificada como CMT tipo I, ou CMT tipo II, baseada na velocidade de condução nervosa motora mediana. Além disso, com a evolução dos métodos diagnósticos, foi possível a descoberta, através da genética molecular, de vários tipos de CMT, tipos 1, 2, 3 e 4, e seus respectivos subtipos, dando assim uma melhor perspectiva da doença em seus diagnósticos.^{3,6,7}

Dentre as outras neuropatias hereditárias temos também a NSMH tipo III referente a Neuropatia Hipertrófica da Infância, também conhecida como doença de Dejerine-Sottas, que, atualmente, com novos estudos genéticos passou a fazer parte da classificação de CMT 3. É caracterizada por um espessamento dos nervos distais marcada pela redução da velocidade de condução nervosa que costuma ter início na infância. Na maioria dos casos apresenta hipotonia e retardo no desenvolvimento das etapas de aquisição das habilidades motoras.⁸

A NSMH IV refere-se à Doença de Refsum, caracterizada pelo acúmulo de ácido fitânico nos tecidos, que resultam em sintomas como presença de espasticidade de MMII e MMSS, doenças na retina ocular, ataxia, anosmia e ictiose.⁹

A NSMH V refere-se a Paraplegia Espástica Hereditária caracterizada por espasticidade e fraqueza bilateral, simétrica, de progressão lenta, afetando, primariamente, os membros inferiores.

A NSMH VI refere-se à Atrofia Óptica Hereditária caracterizada pela atrofia congênita do nervo óptico e paraparesia espástica progressiva.¹⁰

A NSMH VII refere-se à neuropatia hereditária associada com a Retinite Pigmentosa, caracterizada por uma disfunção evolutiva de perda celular e eventual atrofia do tecido retiniano, com um acometimento inicial dos fotorreceptores que levam à destruição das camadas internas retinianas.¹¹

OBJETIVOS

Apresentar o quadro de uma paciente com a doença Charcot-Marie-Tooth que teve o seu diagnóstico postergado por anos, devido a raridade dessa patologia e poucos conhecimentos sobre esse tema por profissionais da área de saúde.

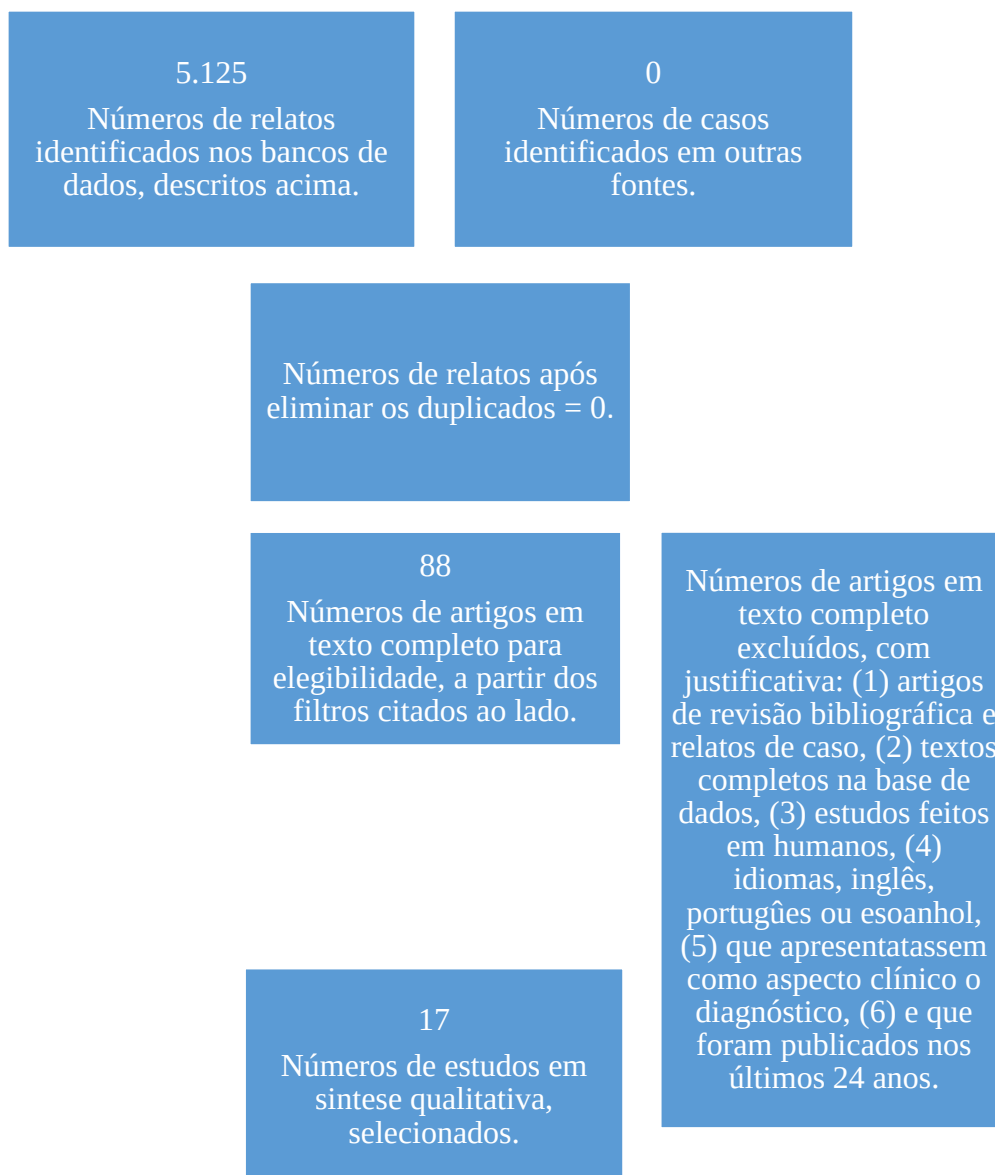
MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). Foi encontrado um total de 5.125 artigos nas bases de dados citadas acima, utilizando os descritores: Doença de Charcot Marie Tooth, Doença de Charcot Marie Tooth Diagnóstico, Neuropatia Hereditária Sensorial e Motora Tipo I e II.

Um total de 88 artigos foram selecionados a partir dos filtros: (I) artigos de revisão bibliográfica e relatos de casos, (II) textos completos na base de dados, (III) estudos feitos em humanos, (IV) idiomas inglês, português ou espanhol, (V) que apresentassem como aspecto clínico o diagnóstico, (VI) e que foram publicados no período dos últimos 24 anos. Os critérios de exclusão foram todos os artigos que não contemplavam o assunto, aqueles que estavam fora do período determinado, não apresentavam texto completo, não eram revisão bibliográfica ou relato de casos e nem eram estudos em humanos.

Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 17 artigos de relevância estatística, que contemplam o tema.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo CEP Unifeso.



RELATO DO CASO

Paciente feminino, parda, 16 anos, solteira, estudante, natural e residente da região serrana do Rio de Janeiro. Há 15 anos apresentou um quadro de atraso e dificuldade da marcha e com um ano de idade foi encaminhada ao neurologista quando foi solicitado um mapeamento cerebral com EEG digital (15/04/2003) cujo resultado foi descrito como dentro da variação da normalidade. A paciente foi encaminhada para realização de fisioterapia.

A dificuldade da marcha permaneceu e a criança começou a ter quedas frequentes devido a falta de equilíbrio aos dois anos de idade, levando a mãe da paciente a procurar desta vez um ortopedista, na cidade onde reside, sendo solicitado uma tomografia computadorizada de crânio (13/04/2004), que também não apresentou

alterações.

Aos três anos de idade, a paciente retorna ao neurologista, pela permanência dos sintomas, além da dificuldade da marcha, e, também, passou a apresentar dor nos membros inferiores. O médico, dessa vez, solicitou dosagem de CPK (Creatinofosfoquinase) (20/06/2005) cujo resultado foi 177 U/L (V.R. = até 225 U/L). Essa enzima é utilizada como marcador de lise celular para músculos cardíaco e esquelético. Além do CPK foi solicitado uma miografia (01/09/2005) com o resultado de atividade de inserção / atividade espontânea normais, morfologia e padrão de recrutamento motor voluntário sem alterações, em todos músculos estudados, porém, com a observação de que foi difícil realizar a técnica devido a paciente não estar colaborativa. Outro exame também solicitado nesse mesmo ano foi o estudo radiológico de mãos e punhos para identificação da idade óssea. O resultado apresentado em 31/10/2005 foi: maturação óssea processada de forma irregular, com a idade óssea, em geral, entre dois e três anos e meio, segundo a tabela de Greulich-Pyle. Este método é obtido a partir de radiografias que mostram a idade óssea a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses entre um e cinco anos, e depois anualmente. Tem como vantagem ser um método mais fácil e mais rápido, e um bom método de triagem.

Aos quatro anos de idade a paciente realizou uma Ressonância Magnética da Coluna Lombar que não apresentou nenhuma alteração.

Com o passar dos anos, a piora do quadro clínico da paciente era progressiva, além da alteração na marcha, começou a apresentar atrofia e hipoestesia tanto dos membros inferiores como superiores, o que levou a paciente aos 15 anos de idade a procurar um novo ortopedista, onde foi solicitado um raio-x (09/08/17) do pododáctilo direito e esquerdo, que teve como resultado alteração do hálux valgo direito e esquerdo, sem a presença de fraturas. Foi solicitado também uma eletroneuromiografia (19/10/17), cujo laudo desreveu como impressão diagnóstica: Neuropatia sensitivo-motora de predomínio desmielinizante (Charcot Marie Tooth tipo 1).

DISCUSSÃO

A Doença de Charcot Marie Tooth é uma patologia rara, onde o diagnóstico dessa doença se baseia na história clínica, estudos neuromiográficos, citogenéticos e moleculares.^{1,3}

Clinicamente a doença é caracterizada por amiotrofia, paresia, hipoestesia e arreflexia distal em membros inferiores, podendo acometer mais tardiamente os músculos distais dos membros superiores (antebraços e mãos).³

A queixa clínica predominante é a fraqueza muscular distal em compartimento lateral e anterior, preferencialmente nos músculos fibular curto e o tibial anterior, devido a desnervação seletiva que neles ocorrem.^{2,3,12}

Com a progressão da doença, os segmentos posteriores são também afetados, levando a hipotrofia de toda musculatura da perna e dos pés, atingindo a musculatura dorsiflexora do tornozelo, que associada ao encurtamento dos músculos flexores plantares, causam déficit motor na marcha. Existe uma íntima relação entre o desequilíbrio de força da musculatura inversora e eversora dos pés, que contribuem para deformidade do pé cavo, presente na maioria dos pacientes que possui essa enfermidade que se caracteriza pela acentuação fixa do arco plantar, podendo ser decorrente de alteração isolada localizada no antepé ou no retropé, ou, ainda, resultar da combinação das duas condições.^{4,12} Porcentagens menores desses pacientes também podem apresentar: escoliose, displasia da anca, síndrome das pernas inquietas, tremor ou perda auditiva.¹³

As manifestações clínicas ocorrem tanto em crianças como em adultos e levam a significativas disfunções motoras na deambulação sendo necessário, nesses casos, a reabilitação física.^{2,3,4,12}

Além das alterações motoras, ocorrem também as disfunções sensitivas que acontecem mais tardiamente na doença, iniciadas nas primeiras décadas de vida e evoluindo lentamente, com progressão distal para proximal. Essas, são frequentes e costumam afetar as sensibilidades vibratória, dolorosa, tátil, térmica e proprioceptiva, sendo os reflexos musculotendíneos, como o aquileu e patelar, os principais a estarem reduzidos ou abolidos simetricamente. Nos membros superiores, a musculatura intrínseca da mão é a primeira a sofrer hipotrofia, de forma simétrica, seguida pela musculatura do antebraço, poupando relativamente os músculos do ombro, tronco e face. A intensidade de acometimento pode ser variável caso a caso assim como o prognóstico, mas geralmente produzem uma incapacidade leve ou moderada.^{2,3,12}

Os estudos, citogenéticos e moleculares, permitiram que a doença de Charcot Marie Tooth fosse agrupada em heranças autossômicas de origem: dominante, presente em 70-90% dos casos, que ocorre quando a presença de um gene do par alterado é suficiente para o aparecimento da doença; recessiva, onde seriam necessários dois genes com defeito, um do pai e um da mãe para que a pessoa tenha a doença; ou ligada ao X quando o gene alterado está no cromossomo X, tendo um maior acometimento no sexo masculino, por esse ter apenas um alelo X, ao contrário do sexo feminino que

possui dois. Cerca de 80 genes apresentando mutações e um fenótipo CMT foram registrados, mas embora existam inúmeras associações desses genes e mecanismos fisiopatológicos, quatro genes foram compreendidos em mais de 90% dos casos geneticamente confirmados de CMT (PMP22, Genes MPZ, GJB1 e MFN2) ^{3,7,8,13-15}

Além disso, baseado em estudos eletromiográficos e de velocidade da condução nervosa (VCN), a Doença de Charcot Marie Tooth pode ser classificada em de CMT tipo I, desmielinizante, ou CMT tipo II, axonal. Com a evolução dos estudos citogenéticos e moleculares observou-se que a doença tem uma ampla heterogeneidade genética, com mais de 50 genes associados a essa patologia, porém apresentando um fenótipo clínico comum, possibilitando classificar a CMT em 4 tipos distintos e seus respectivos subtipos, dando assim uma melhor perspectiva aos pacientes com os possíveis diagnósticos diferenciais.^{3,7,8}

A CMT tipo 1 é a expressão mais comum e está presente em mais de 50% dos casos. Agrupa as formas desmielinizantes que apresentam com mais frequência a herança autossômica dominante e a baixa velocidade de condução nervosa (<38 m/s). Isso ocorre porque a bainha de mielina é anormal e a VCN motora, principalmente do nervo ulnar, mediano e fibular, está menos da metade do normal. Além disso, a amplitude do potencial de ação motora (PAM) encontra-se reduzida e as latências distais estão três vezes maiores do que o normal, já o potencial de ação sensitiva (PAS), muitas vezes, não é encontrado, porém, quando visto, sua amplitude é baixa. A biopsia do nervo periférico, na maioria desses casos, apresenta formação em “bulbo de cebola” caracterizados por episódios repetitivos de desmielinização e remielinização ^{2,13,14,16,17}

Os avanços da genética molecular permitiram a classificação dos diferentes subtipos da doença de CMT tipo 1, sendo elas a CMT-1A e B. A CMT-1A é uma trissomia no cromossomo 17, mais associada à duplicação do segmento 17p11.2- p12, com mutações de ponto no gene da proteína de mielina periférica 22 (PMP-22) e representa a maior parte dos casos (60 a 90% das formas desmielinizantes). A análise histológica demonstrou que o CMT-1A está frequentemente associado a um número anormal de células de Schwann (SC), indicando que anomalias na expressão do PMP22 têm um impacto na parada do crescimento dessas células. Já a CMT-1B é mais rara, está ligada ao cromossomo 1 na região 1q22-q23 e, em geral, o indivíduo apresenta um quadro clínico grave. Nesse caso, o gene codificador da proteína mielina P0 (MPZ) sofre uma mutação e tem sua função de codificar a maior proteína estrutural do sistema nervoso periférico comprometida, a qual é responsável pela formação e preservação da

compactação das camadas de mielina.^{2,14,16,17}

A doença de CMT tipo 2 (CMT-2) é a segunda forma mais comum e representa 20% dos casos sendo a neuropatia do tipo axonal. Também é autossômica dominante, mas a velocidade de condução nervosa está quase normal sendo mais alta em comparação ao tipo 1 (> 38 m/s) pois não há evidência de desmielinização. A amplitude do impulso é diminuída por causa do acometimento axonal. Suas características clínicas lembram a CMT I, porém com os sintomas consideravelmente mais brandos devido a ausência de espessamento dos nervos fazendo com que a fraqueza muscular nesses casos seja mais moderada. Além disso, o início dessa doença é mais tardio em comparação ao tipo 1. A biópsia revela diminuição das fibras mielínicas de pequeno calibre (reparação) e não há formação de bulbos de cebola.^{2,3,8,13,14}

Só uma pequena porcentagem dos portadores dessa neuropatia de CMT-2, procuram ajuda médica especializada, pois, em geral, os sintomas são leves e graduais permitindo aos pacientes se adaptarem à sua condição e limitações físicas, fazendo com que muitos diagnósticos deixem de serem realizados.³

Existem ainda mais dois tipos de CMT: o tipo 3 e 4, que são menos comuns. A doença de CMT-3 (doença de Déjèrine-Sottas), também conhecida como NSMH tipo-3, é na maior parte dos casos de herança dominante. Essa neuropatia é caracterizada por alterações patológicas graves com hipotonia e retardo no desenvolvimento das etapas de aquisição das habilidades motoras, que são observados no primeiro ano de vida, podendo apresentar também um grau severo de escoliose. O nível de proteína no LCR costuma estar elevado nesses pacientes. Seus critérios de diagnóstico ainda não estão bem definidos para diferenciação dos casos de maior gravidade de CMT I, sendo o seu prognóstico crítico para aqueles afetados no primeiro ano de vida, com dificuldades respiratórias e fraqueza generalizada. Já a CMT-4 são formas recessivas muito raras que apresentam características semelhantes aos vários outros tipos de CMT. São divididas em vários subtipos que variam de CMT4A até CMT4J, existindo, dentre elas, neuropatias axonais e desmielinizantes, e estão associadas à oito genes distintos.^{2,3}

Mesmo sendo a neuropatia periférica de origem hereditária de maior prevalência, a doença de Charcot Marie Tooth ainda é pouco conhecida por muitos profissionais da área da saúde. Essa carência de informação dessa população quanto às doenças ditas como raras, pode levar a falta de uma anamnese completa, assim como, um exame físico e neurológico completo, que permitissem assim um direcionamento topográfico dessa patologia, para a solicitação de exames adequados que conduzissem ao diagnóstico

correto.

O quadro apresentado pela paciente em questão foi uma neuropatia de Charco-Marie-Tooth do Tipo 1, com predomínio desmielinizante, evidenciado a partir de um estudo eletroneuromiográfico e potenciais evocados, realizado aos quinze anos de idade. Esse exame é fundamental para o diagnóstico e diferenciação da doença de CMT, como foi citado acima.

A clínica apresentada pela paciente iniciou com quedas frequentes desde a infância, devido a fraqueza muscular e desequilíbrio, o que levou ao atraso no desenvolvimento da marcha e dificuldades na realização de atividades cotidianas, principalmente na educação física da escola. Por conta desse quadro, foi realizada uma radiografia do pé direito e esquerdo, da paciente, onde foi evidenciado a deformidade do pé cavo que justificava a falta de equilíbrio e alteração da marcha relatadas no caso em questão.

Aos três anos de idade, a paciente passou a apresentar os seguintes sintomas: hipoestesia, amiotrofia e arreflexia do patelar e aquileu; e tardiamente aos quinze anos de idade, passou a ter acometimento das mãos com os sintomas de amiotrofia e hipoestesia, além de alterações, tátil, térmica e proprioceptiva que passaram a acometer tanto os membros superiores como inferiores que demonstrava uma progressão da doença, como já seria o esperado, conforme evidenciado na literatura.

Por se tratar de uma doença hereditária, a mãe da paciente foi questionada se existiam outros casos na família que apresentassem a mesma clínica da filha, porém a mesma relatou não saber de nenhum outro caso semelhante, nem por parte paterna, como também materna. Estudos citogenéticos e moleculares não foram realizados por falta de recursos financeiros e por não alterarem no diagnóstico e tratamento da paciente em questão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Charcot-Marie-Tooth é uma patologia dita como rara, o desconhecimento dessa enfermidade por muitos profissionais da saúde dificulta na condução do diagnóstico dessa patologia. Além disso, o fato de muitos pacientes se adaptarem as suas limitações e não buscarem ajuda profissional, tornaram os relatos de diagnósticos dessa doença escassos. Nesse relato, a paciente demorou mais de 15 anos para ter o seu diagnóstico definitivo, após a realização de muitos exames desnecessários durante esse tempo e que não favoreceram para a elucidação da sua patologia, além de causar um grande desgaste a sua família que passou durante esse tempo por diversos

profissionais da área da saúde, sem ter uma explicação ao certo do que se tratava a patologia da paciente em questão.

REFERÊNCIAS

1. Neves ELA, Kok F. Clinical and neurophysiological investigation of a large family with dominant charcot-marie-tooth type 2 disease with pyramidal signs. 2011;69(3):424-430.
2. Maranhão DAC, Volpon JB. Pé cavo adquirido na doença de charcot-marie-to. Rev Bras Ortop. 2009;44(6):479-86.
3. Rezende TN, Lima FCV. Análise Citogenética em Indivíduos com Doença de Charcot-Marie-Tooth. UniCEUB - Centro Universitário de Brasília, 2004; 96(43): 1-5.
4. Silva TR, Testa A, Baptista CRJA, Marques W, Sverzut ACM. Balance and muscle power of children with charcot-marie-tooth. Braz J Phys Ther. 2014 July-Aug; 18(4):334-342.
5. Meningroni PC, Nakada CS, Hata L, Fuzaro AC, Junior WM, Araujo JE. Irradiação contralateral de força para a ativação do músculo tibial anterior em portadores da doença de Charcot-Marie-Tooth: efeitos de um programa de intervenção por FNP. r. 2009;13(5): X-XX. Rev Bras Fisioter.
6. Barreto LCLS, Oliveira FS, Nunes PS, França IMP, Garcez CA, Goes GM, et al. Epidemiologic Study of Charcot-MarieTooth Disease: A Systematic Review. Neuroepidemiology 2016. 46:157–165.
7. Lupo V, Garcia FG, Sancho P, Tello C, Romero MG, Villarreal L, Alberti A, et al. Assessment of Targeted Next-Generation Sequencing as a Tool for the Diagnosis of CharcotMarie-Tooth Disease and Hereditary Motor Neuropathy. The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 18, No. 2, March 2016.
8. Chimelli L. Neuropatias Periféricas Na Infância. Arq Neuropsiquiatria 1996;54 (3): 510-518
9. Muller CA, Benelli DA. La enfermedad de Refsum. Uma revisão bibliográfica. EFDeportes.com, Revista Digital. Buenos Aires, Año 17, Nº 167, abril de 2012.
10. Vieira FS, Aily SM. ANÁLISE FUNCIONAL DE PACIENTES COM SPOAN: Paraplegia Espástica com Atrofia Óptica e Neuropatia. São Paulo, 2007.
11. Tayah D, Angelucci RI, Sampaio P, Rehder JRCL. Retinose pigmentar. Arq. Med. ABC v. 29 no 2 Jul/Dez 2004.
12. Fávero RA, Polese JC, Oliveira SG, Schuster RC. Análise da marcha e funcionalidade na doença de Charcot-Marie Tooth: relato de caso. Rev Neurocienc 2010;18(1):44-49.
13. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. Int J Mol Sci. 2019 Jul 12; 20(14).
14. Fontés M. Charcot Marie Tooth Disease. A Single Disorder? Int J Mol Sci. 2018 Dec; 19(12): 3807.
15. Freitas MRG, Nascimento OJM, Nevares MT, Escada TM. Doença De Charcot-Marie-Tooth Estudos Eletromiográficos em 45 Pacientes. Arq Neuropsiquiatr 1995;53 (3-B): 552-559.
16. Zamora EH, Sordo MLA, Cedilo REE, Huerta NCG, Garcia NL, Rodriguez RM.

Estrategias para el diagnóstico clínico y molecular de Charcot-Marie-Tooth 1A. Estudio en pacientes mexicanos. Gac Méd Méx Vol. 143 No. 5, 2007.

17. Holmberg BH, Holmgren G, Nelis E, Broeckhoven CV, Westerberg B. Charcot-Marie-Tooth disease in northern Sweden: pedigree analysis and the presence of the duplication in chromosome 17p 11.2. J Med Genet 1994;31:435-41.

INQUÉRITO COM PACIENTES: EPISIOTOMIA OU LACERAÇÕES PERINEAIS

SURVEY IN PATIENTS: EPISIOTOMY OR PERINEAL LACERATIONS

Giulia A. Dessanti¹; Carlos P. Nunes²; Marcus J. A. Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: episiotomia, puerpério, período pós-parto, parto humanizado.
Keywords: episiotomy, puerperium, postpartum period, humanizing delivery.

RESUMO

Introdução: A episiotomia é o procedimento cirúrgico eletivo mais comum na Obstetrícia. É realizada em muitos países como rotina, apesar das evidências científicas atuais não suportarem esta prática. Quando rotina tem objetivo de evitar injúria ao esfíncter anal, trauma perineal, prolapso genital e incontinência urinária e fecal, acelerar o parto e reduzir o risco de trauma neonatal. **Objetivos:** Comparar a não opção pela episiotomia, correndo risco de lacerações do trajeto e a dor perineal no pós-parto imediato. **Métodos:** foram aplicados questionários em 131 pacientes nas primeiras horas pós-parto. Um grupo havia realizado episiotomia e o outro, sem a cirurgia, cursou com lacerações perineais. Perguntas sobre o conhecimento da episiotomia, e aplicação de escala de dor já reconhecida pela literatura. **Resultados:** podemos observar que o percentual de pacientes que sabiam o motivo da episiotomia foi muito baixo (26%), demonstrando uma falha muito grande no pré-natal. Outro fato é que somente 15% das pacientes foram questionadas sobre o desejo de realizar a episiotomia. Além disso a metade das pacientes recebeu informações sobre as indicações da cirurgia durante o período expulsivo. Quanto ao componente álgico perineal, ficou claro que o desconforto é três vezes maior no grupo episiotomia, apesar das complicações graves no trajeto mole serem bem mais comuns no grupo onde se abriu mão da mesma. **Conclusão:** Evidenciou-se que a episiotomia deve ser restrita a casos especiais, mas não devemos esquecer que a dispareunia, a incontinência urinária e o prolapso genital podem aparecer no futuro das mulheres que não realizaram a episiotomia.

ABSTRACT

Background: Episiotomy is the most common elective surgical procedure in Obstetrics.

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

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

It is performed in many countries routinely, although current scientific evidence does not support this practice. When routinely aimed to prevent anal sphincter injury, perineal trauma, genital prolapse and urinary and fecal incontinence, accelerate labor and reduce the risk of neonatal trauma. **Objectives:** To compare the non-option for episiotomy, at risk of lacerations of the path, and perineal pain in the immediate postpartum. **Methods:** Questionnaires were administered to 131 patients in the first hours after delivery. One group had an episiotomy and the other, without surgery, had perineal lacerations. Questions about knowledge of episiotomy, and application of pain scale already recognized in the literature. **Results:** We observed that the percentage of patients who knew the reason for the episiotomy was very low (26%), demonstrating a very large prenatal failure. Another fact is that only 15% of the patients were asked about the desire to perform episiotomy. In addition, half of the patients received information about surgery indications during the expulsive period. Regarding the perineal pain component, it was clear that the discomfort is three times greater in the episiotomy group, although severe complications in the soft path were much more common in the group where it was relinquished. **Conclusion:** It was evident that episiotomy should be restricted to special cases, but we must not forget that dyspareunia, urinary incontinence and genital prolapse may appear in the future of these women who did not have episiotomy.

INTRODUÇÃO

A episiotomia é o procedimento cirúrgico eletivo mais comum na Obstetrícia, sendo que a primeira descrição de sua utilização foi em 1741.¹⁻⁴ Consiste na secção do períneo e vagina, com o intuito de ampliar a porção inferior do canal do parto, o anel vulvar e o tecido perineal durante o estágio de expulsão fetal. Os tipos mais frequentemente utilizados são a episiotomia mediana (EM) e a episiotomia médio-lateral (EML), pela facilidade na técnica e menor chance de complicação da extensão da incisão.^{2,4-7}

Esta incisão é realizada em muitos países como um procedimento dentro da rotina diária de cuidados do parto, apesar do fato de que as evidências científicas atuais não suportem seu uso rotineiro.^{2,5} O emprego desse procedimento está atualmente em discussão.

Ideologicamente, tem o objetivo de evitar injúria ao esfíncter anal, trauma perineal, prolapso genital e incontinência urinária e fecal, acelerar o parto e reduzir o risco de trauma neonatal.^{1-3,7,8} Esta profilaxia, segundo os cirurgiões, justificaria a dor acarretada pela incisão e eventuais complicações locais.⁸ Também tem sido

argumentado que uma incisão cirúrgica controlada é geralmente mais fácil de reparar, quando comparada com uma laceração espontânea e apresenta melhor resultado na cicatrização.^{2,7}

Contudo, vários estudos têm demonstrado que não há grandes vantagens na episiotomia de rotina, sendo até mesmo encontradas associações entre o procedimento e dispareunia, risco de lacerações perineais severas, hematoma perineal, fístulas, infecções, deiscência, reconstrução insatisfatória, incontinência urinária e dor generalizada.^{1,4,5,7-9} O procedimento também não previne lesões no polo cefálico fetal ou melhora no escore de APGAR e é relacionado a um custo excessivo.^{4,5,7}

A única real evidência a favor do uso sistemático da episiotomia foi uma diminuição do risco de traumatismo perineal anterior, contudo, vale lembrar que este tipo de laceração normalmente cursa com menos sangramento, não necessita de sutura na maioria dos casos e é menos doloroso que os traumas de períneo posterior.^{10,11}

Existem 4 tipos de laceração perineal, sendo consideradas como lacerações graves as de terceiro e quarto grau:^{4,5,7}

- Primeiro grau: laceração superficial da mucosa da vagina, que pode se estender para a pele no introito vaginal. Não há nenhum tecido profundo envolvido e o reparo pode não ser necessário.
- Segundo grau: laceração que envolve mucosa vaginal e o corpo perineal, pode se estender para os músculos transversais do períneo. É o grau alcançado com uma episiotomia e necessita reparo.
- Terceiro grau: laceração que se estende para o músculo do períneo e pode envolver ambos os músculos perineais transversais e também o esfíncter do ânus. Não compromete a mucosa retal.

3a – < 50% do esfíncter anal externo (EAE).

3b – > 50% do EAE.

3c – esfíncter anal interno (para além de rotura completa do EAE).

- Quarto grau: envolve a mucosa retal.

A realização de episiotomia seletiva está associada a menor trauma perineal posterior e menor chance de complicações, sem diferença na intensidade da dor e trauma vaginal ou perineal grave quando comparada à episiotomia rotineira, já que algumas mulheres são submetidas a incisões desnecessárias e suas complicações e morbidade associadas.^{2,6,7,12} Portanto, há uma tendência para reduzir o uso do procedimento e limitá-lo para indicações específicas.

Um estudo realizado no estado de Sergipe, Nordeste do Brasil avaliou 456 pacientes que apresentavam parto vaginal, a episiotomia foi realizada em 43,9% delas. Constatou-se também que as mulheres com três ou mais partos precedentes estavam em um risco mais elevado de sofrer a episiotomia do que aquelas com um ou dois partos precedentes. As chamadas "boas práticas" recomendadas para a condução do parto foram utilizadas em menos de 30% das mulheres, enquanto intervenções que não deveriam ser utilizadas rotineiramente, devido à falta de evidências que apoiaram a necessidade e/ou devido a danos comprovados, como a episiotomia, foram frequentemente realizadas. Outro estudo brasileiro detectou que as "boas práticas" são utilizadas em menos de 50% dos partos e intervenções como a episiotomia ainda são amplamente praticadas (56%).

Embora existam evidências de que a episiotomia de rotina não apresente benefícios de curto ou longo prazo para parturientes quando comparada ao seu uso restritivo, a frequência dessa intervenção foi de 40,6%, bem acima dos 10% preconizados pelo OMS, e mais frequente entre as mulheres mais jovens.¹²

As taxas relatadas de episiotomia variam em diferentes estudos desde 2000, tão baixas quanto 9,7% (Suécia) a tão altas quanto 100% (Taiwan). Na Ásia, as taxas de episiotomia relatadas em 2005 variaram de 42-98%. Na China, a taxa estimada era 82%, no Vietnã em 2013 e em Hong Kong em 2006, mais de 85%.

Estima-se que o procedimento seja empregado em 62,5% do total de partos nos Estados Unidos e em cerca de 30% na Europa. O Ministério da Saúde do Brasil, apesar de recomendar o seu uso seletivo, não determina a taxa ideal a ser atingida. Estima-se, por alguns autores, que uma frequência ótima deveria situar-se entre 10 a 30% do total de partos vaginais.⁸

OBJETIVO

Analisar a sintomatologia álgica relacionada com a episiotomia no período pós-parto das pacientes, procurando avaliar o real benefício do emprego desta técnica, comparando com as pacientes que não foram submetidas à cirurgia, mas cursaram com lacerações perineais com posterior sutura.

MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi feita com base no tema escolhido, sendo selecionados artigos, compreendidos no período de 2003 a 2018 e provenientes das plataformas PubMed, SciELO, LILACS e Cochrane. Os descritores utilizados na busca foram

episiotomy, episiotomies, postpartum; sendo também aplicados os filtros de “texto completo”, “humanos”, “inglês”, assunto principal “episiotomia” e “revisões sistemáticas”. Os critérios de exclusão foram trabalhos que não fossem realizados em seres humanos, assim como os que não permitiam acesso ao texto completo.

O presente estudo do tipo transversal foi realizado na enfermaria de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO), entre 26 de setembro de 2018 e 26 de setembro de 2019.

Após aprovação no Comitê de Ensino e Pesquisa da UNIFESO sob o registro CAAE 02375718.7.0000.5247, e com o termo de consentimento livre e esclarecido assinado, foram aplicados questionários em pacientes submetidas ao parto pela via vaginal, constituindo dois grupos: grupo de pacientes com episiotomia e grupo onde ela não foi indicada, mas lacerações diversas no trajeto mole foram encontradas. O objetivo principal do questionário foi o componente algico da paciente, com a utilização do instrumento cancelado por MCGILL para avaliação do índice da dor. O questionário é apresentado abaixo.

Questionário

1- Você sabe o que é episiotomia?	Sim () Não ()
2- Já fez esse procedimento outras vezes?	Sim () Não ()
3- Você foi questionada sobre a vontade de fazer episiotomia?	Sim () Não ()
4- Você foi informada sobre a possível necessidade desse procedimento?	Sim () Não ()
NÍVEL DA DOR	
1- Você está sentindo dor no perineo?	Sim () Não ()
Se sim, responder o questionário (TABELA 1):	

Tabela 1 – Proposta de adaptação do questionário de dor de MCGILL para a língua Portuguesa (São Paulo 1995)

Quais as palavras que melhor descrevem a sua dor. Escolha somente uma em cada grupo, ou seja, a mais adequada para a descrição da sua dor				
Vibração	tremor	pulsante	latejante	pancada
Pontada	choque	tiro		
Agulhada	perfurante	facada	em lança	
Fina	cortante	estraçalha		
Beliscão	aperto	mordida	cólica	esmagamento
Fisgada	torção	puxão		
Queima	fervente	em brasa		
Formigamento	coceira	ardor	ferroada	
Mal localizada	dolorida	machucada	doida	pesada
Sensível	esticada	esfolante	rachando	
Cansativa	exaustiva			

Enjoada sufocante				
Amendrontadora apavorante aterrorizante				
Castigante	atormenta	cruel	maldita	mortal
Miserável enlouquecedora				
Chata	que incomoda	desgastante	forte	insuportável
Espalha irradia penetra atravessa				
Aperta adormece repuxa esprema rasga				
Fria gelada congelante				
Aborrecida	com náuseas	agonizante	pavorosa	torturante

QUADRO 2 - Proposta de adaptação do Questionário de dor de MCGILL para a língua portuguesa. São Paulo, 1995.

ALGUMAS PALAVRAS QUE EU VOU LER DESCREVEM A SUA DOR ATUAL. DIGA-ME QUAIS PALAVRAS MELHOR DESCREVEM A SUA DOR. NÃO ESCOLHA AQUELAS QUE NÃO SE APLICAM. ESCOLHA. SOMENTE UMA PALAVRA DE CADA GRUPO. A MAIS ADEQUADA PARA A DESCRIÇÃO DE SUA DOR.

1	5	9	13	17
1-vibração	1-beliscão	1-mal localizada	1-amedrontadora	1-espalha
2 -tremor	2-aperto	2-dolorida	2-apavorante	2-irradia
3-pulsante	3-mordida	3-machucada	3-aterrorizante	3-penetra
4-latejante	4-cólica	4-doída		4-atravessa
5-como batida	5-esmagamento	5-pesada	14	
6-como pancada			1-castigante	18
	6	10	2 -atormenta	1-aperta
2	1-fisgada	1-sensível	3-cruel	2-adormece
1-pontada	2-puxão	2-esticada	4-maldita	3-repuxa
2-choque	3-em torção	3-esfolante	5-mortal	4-espreme
3-tiro		4-rachando		5-rasga
			15	
3	1-calor	11	1-miserável	19
1-agulhada	2-queima o	1-cansativa	2-enlouquecedora	1-fria
2 -perfurante	3-fervente	2-exaustiva		2-gelada
3-facada	4-em brasa		16	3-congelante
4-punhalada		12	1-chata	
5-em lança	8	1-enjoada	2-que incomoda	20
	1-formigamento	2-sufocante	3-desgastante	1-aborrecida
4	2-coceira		4-forte	2-dá náusea
1-fina	3-ardor		5-insuportável	3-agonizante
2-cortante	4-ferroada			4-pavorosa
3-estrapalha				5-torturante

Número de Descritores	Índice de Dor
Sensorial.....	Sensorial.....
Afetivo.....	Afetivo.....
Avaliativo.....	Avaliativo.....
Miscelânea.....	Miscelânea.....
TOTAL.....	TOTAL.....

Informações gerais colhidas do prontuário

* Houve episiotomia	Sim () Não ()
* Houve laceração?	Sim () Não ()
Se sim, qual grau? _____	
* Alguma complicação no parto?	Sim () Não ()
Se sim, qual? _____	
* Qual a indicação da episiotomia? _____	() Não informada

Os resultados foram apresentados sob a forma descritiva, sem nenhuma preocupação com as variáveis que podem intervir no processo.

RESULTADOS

Durante o período estudado, foram entrevistadas 131 pacientes, que após concordarem com a pesquisa, responderam a questões gerais e ao questionário McGill. Entre elas 34 foram submetidas a episiotomia como rotina, e as respostas gerais foram respondidas da seguinte forma:

- 35% sabiam o que era a episiotomia;
- 8,8% já haviam experimentado a cirurgia;
- 35% foram questionadas se desejavam fazer o procedimento;
- 70% foram informadas da necessidade da realização da episiotomia (38% para “ajudar na saída do bebê”).

Quanto aos sintomas algícos encontramos nos componentes sensoriais cerca de 30% das pacientes informando dor com incômodo significativo, passando de sensibilidade até dor insuportável.

Vale informar que mesmo com a ampliação cirúrgica do canal do parto aconteceram lacerações em 11% das pacientes, e a principal complicação da episiotomia foi o prolongamento até fundo de saco.

No grupo onde a proposta não foi a episiotomia como rotina (97 pacientes), as respostas as perguntas gerais foram:

- 23% sabiam o que era uma episiotomia;
- 48% já haviam sido submetidas ao ato operatório;
- 8% foram questionadas se desejavam a episiotomia;
- 39% foram informadas de uma possível necessidade da realização da cirurgia.

Também analisando o componente algíco (escala sensorial) observamos que somente 10% das pacientes se incomodavam com a região perineal. No entanto somente 28% dos casos cursaram sem nenhuma laceração de trajeto mole.

Nos casos onde a laceração se fez presente, mesmo não sendo a dor a principal dificuldade, aconteceram lacerações parauretrais, prolongamento em direção ao ânus e lábios vaginais.

A tabela 2 resume os resultados da pesquisa.

	Com episiotomia (%) n = 34	Sem episiotomia (%) n = 97	TOTAL n = 131
Sabiam o que era EPT	35	23	26
Caso com EPT anterior	8,8	48	38
Perguntado se queria EPT	35	8	15

Sabia da necessidade da EPT	70	39	47
Sintomas álgicos perineais	30	10	----
Complicações	11	10	----

DISCUSSÃO

Os primeiros parágrafos deste capítulo devem ser dedicados aos nossos resultados. Em relação às perguntas gerais podemos observar que o percentual de pacientes que sabiam a razão de uma episiotomia foi muito baixo (26%), demonstrando uma falha muito grande no pré-natal. Aquele era o momento onde todas as explicações relacionadas com o parto deveriam ser dadas.

Outro fato que devemos criticar e modificar urgentemente, até sob o ponto de vista médico-legal, é que somente 15% das pacientes foram questionadas sobre o desejo de realizar a episiotomia. Além disso, a metade das pacientes recebeu informações sobre as indicações da cirurgia durante o período expulsivo.

Quanto ao componente álgico perineal, motivo deste trabalho, ficou claro que a possibilidade de um desconforto significativo é três vezes maior no grupo episiotomia, apesar de que as complicações graves no trajeto mole foram bem mais comuns no grupo onde se abriu mão da mesma.

O trabalho de Beleza et al.¹³ seguiu a mesma proposta que nossa observação, e com 50 mulheres submetidas à episiotomia, mensuraram a dor perineal e as limitações impostas por ela, lançando mão da escala de MCGILL. A média de dor perineal encontrada foi cinco. As categorias *sensoriais* e *avaliação subjetiva* foram as mais selecionadas no questionário. A dor perineal foi caracterizada como latejante, que repuxa, que esquenta, ardida, dolorida, chata, incomoda, que prende e que deixa tensa. Sentar, deitar e deambular foram as atividades mais envolvidas.

Quando comparamos estes dados com a literatura, encontramos estudos de casos relacionados com persistência da dor perineal após a alta do parto. Com 128 primíparas tailandesas, submetidas à episiotomia, que compareceram ao check-up com 3 meses, um grupo de 93 participou da avaliação. Destas, 30,1% relataram dispareunia. Estudos em mulheres não asiáticas demonstraram que 4-58% delas cursaram com dispareunia aos 3 – 6 meses.¹⁴

A dor pós-parto em pacientes submetidas ao parto vaginal pode ser causada pela contração uterina e ferida perineal.¹ Muitos autores associam a episiotomia a um nível maior de dor e a extensão do dano tecidual contribui para uma subsequente cronificação da dor.^{14,15} Estudos sugerem que entre 13-23% das mulheres, a dor persista

até 6 semanas de pós-parto.¹⁵ Portanto, a episiotomia de rotina não diminui a dor.^{1,10}

Uma pesquisa com 78 pacientes submetidas à episiotomia, com acompanhamento por cinco meses após o parto, revelou que 12,6% das pacientes reportaram história de dor crônica, sendo que 34,6% das mulheres relataram dor ao redor do sítio da episiotomia com dois meses pós-parto e 12,8% dor até com cinco meses. Entretanto, nenhuma das pacientes se queixou de qualquer limitação em suas atividades diárias. Os resultados sugeriram que a cronificação da dor está associada com a dor relatada em 24 e 48h de pós-parto, parto assistido e complicações da episiotomia. Sendo que a dispareunia pode ter um efeito negativo ou ser a manifestação da cronificação da dor.¹⁵

O estudo realizado em uma maternidade de Taipei, em Taiwan demonstrou que o score de intensidade da dor para o grupo não submetido à episiotomia foi significativamente menor na primeira e segunda semana pós-parto. A intensidade da dor diminuiu rapidamente durante a primeira semana e continuou diminuindo entre a primeira e segunda para todas as mulheres. As mulheres não submetidas à episiotomia atingiram um platô na segunda semana, enquanto os scores das submetidas diminuíram gradualmente entre a segunda e sexta semanas, atingindo um platô na sexta. Não houve diferença significativa nos scores de dor nos dias 1 e 3, na sexta semana ou nos 3 meses pós-parto. Os resultados mostraram que mulheres sem episiotomia tiveram menos dor entre as semanas 1 e 6.¹

Em defesa da episiotomia encontramos um artigo de Bertozzi et al.¹⁶ em que estudou-se o papel da episiotomia como fator protetor aos distúrbios do assoalho pélvico pós-parto. Comparações entre o uso restritivo e rotineiro da episiotomia na literatura existente, no entanto, deixam de incluir qualquer consideração relacionada a qualidade de vida após seis meses pós-parto. Foram realizadas consultas telefônicas com 377 primíparas e secundíparas, onde a episiotomia ocorreu em 59,2% das mulheres. Os autores concluíram que a episiotomia parece ser um fator protetor para o bem-estar das mulheres, quando aventados sintomas perineais.

Yamasato et al.¹⁷ defendem esta premissa, admitindo que há relativamente pouca informação para uso restrito da episiotomia, e procuraram examinar lesões maternas e neonatais com o mesmo. Foi realizada uma análise retrospectiva do banco de dados de partos vaginais em uma maternidade terciária durante o período de cinco anos. Lesões maternas (lacerações de terceiro e quarto grau) e lesões neonatais foram identificadas em 22.800 partos. A taxa de episiotomia foi 6,7% no total e 22,9% no parto

vaginal operatório. Os coeficientes de chances ajustadas demonstraram uma contínua associação entre não episiotomia e doença materna [OR 1,67 (1,39-2,05)] e lesões neonatais [OR 1,43 (1,17-1,73)].

Os autores concluem que a ausência da episiotomia está associada ao aumento de lacerações de terceiro e quarto graus com seu uso restrito, principalmente em partos vaginais espontâneos.

Apesar da crença de que a episiotomia previne o desenvolvimento da incontinência urinária, estudos demonstram que não há diferença significativa entre seu aparecimento nas mulheres submetidas ou não à episiotomia. De modo que a aplicação rotineira dessa técnica não previne incontinência urinária.¹

Uma pesquisa com 78 pacientes submetidas a episiotomia revelou que 21,8% relataram incontinência urinária.¹⁵

O estudo em Taiwan demonstrou que aos três meses, o score de incontinência urinária no grupo com episiotomia foi significativamente maior, mas não foi observada diferença significativa nas semanas 1, 2 e 6 de pós-parto. Os scores de ambos os grupos aumentaram até a segunda semana, e depois diminuíram na sexta. Depois da sexta, os scores continuaram diminuindo no grupo sem episiotomia e crescendo no outro. Houve um score significativamente maior de incontinência urinária nas mulheres com episiotomia.¹

Durante o parto, os músculos perineais podem sofrer lacerações. Existe a hipótese de que o manejo perineal durante o parto está relacionado à função perineal subsequente a longo prazo. Portanto, com um manejo adequado pode-se impedir complicações como incontinência de esforço e relaxamento dos músculos pélvicos.¹⁰

Nenhuma pesquisa de qualidade adequada demonstrou que a realização de episiotomia reduziria o risco de laceração retal ou diminuiria seu tempo de cicatrização. Em geral, esses pesquisadores concluíram que não há diferenças no desempenho muscular perineal ou sinais de relaxamento pélvico, principalmente incontinência de estresse, com base na condição perineal após o parto.¹⁰

Um grupo relatou que as mulheres com episiotomia tiveram maior perda de função do que as pacientes sem episiotomia com períneo intacto ou laceração espontânea (33% de perda no grupo episiotomia em comparação com perda de 20% no grupo não-episiotomia). Entretanto, este estudo mediu somente mulheres com episiotomia médio-lateral, considerada, geralmente, a técnica que causa mais dano perineal.¹⁰

Foi realizada uma análise no serviço obstétrico de um hospital universitário em Popayán, na Colômbia, aonde foi obtida uma amostra aleatória simples de 197 pacientes, em que 60 gestantes foram submetidas à episiotomia. Verificou-se que as pacientes com episiotomia apresentaram menor frequência de lacerações, em um comparativo de três no grupo episiotomia (5,26%) para 54 no grupo sem episiotomia (39,42%). Nos partos, 28,93% das mulheres apresentavam lacerações perineais, sendo 16,75% grau I, 11,68% grau II, grau III, sem casos grau IV. Não havia nenhum caso de infecção ou hemorragia após o parto. Nesta pesquisa a frequência de lacerações foi menor quando o procedimento foi realizado. A frequência de episiotomia encontrada no hospital em questão em 2016 foi de 30,45%.²

A episiotomia e as lacerações perineais de terceiro ou quarto graus estão significativamente associadas à incontinência anal, sendo o procedimento cirúrgico um fator de risco modificável.^{3,6} Até 10% das pacientes com laceração perineal severa desenvolverá incontinência do esfíncter anal.⁶ A lesão desse esfíncter durante o parto vaginal é considerada um dos fatores de predisposição para a incontinência anal. Nenhum estudo incluído apoiou a episiotomia rotineira como uma intervenção protetora para incontinência anal.

As mulheres submetidas a uma episiotomia são 1,74 vezes mais propensas a ter incontinência anal do que as mulheres sem episiotomia. No segundo estudo a frequência de uma episiotomia realizada em trabalho de parto foi significativamente maior para as mulheres que apresentavam incontinência anal (85,7%) quando comparadas àquelas que não possuíam problemas com o esfíncter (53,4%). Os estudos restantes que examinaram a episiotomia como fator de risco não encontraram associação entre episiotomia e incontinência anal.³

O parto tem sido sugerido como o fator mais importante na patogênese do prolapso urogenital. Por isso, o efeito da episiotomia na função do assoalho pélvico tem sido investigado em vários estudos.

Algumas análises não associaram a diminuição de queixas relacionadas à disfunção do assoalho pélvico, como perda involuntária de urina, incontinência de fezes ou flatos e disfunção sexual. Observou-se que 38,2% das mulheres sem episiotomia e 32,0% das mulheres com episiotomia apresentaram o prolapso. Esse procedimento não teve efeito protetor nem causador sobre o prolapso, não sendo encontradas, portanto, relações estatisticamente significantes.^{18,19}

Uma boa forma de abordar esta dúvida que persiste em alguns serviços, é a

utilização de revisões sistemáticas publicadas recentemente. A primeira é de Moura et al.²⁰, realizada em nosso país com busca na base de dados da SciELO, Base de Dados de Enfermagem (BDENF) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para o período de 2004 a 2015. Foram selecionados 13 artigos após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão da amostra, e os resultados apontam que novos estudos devem oferecer as bases epistemológicas e epidemiológicas com evidências contra procedimentos que não contemplem a Prática Baseada em Evidência e os direitos humanos das mulheres. A episiotomia por indicação parece ser mais efetiva que a rotineira, mas a vontade da paciente deve ser respeitada (desde que bem informada).

A mesma conclusão vem do trabalho prospectivo de McLeold et al.²¹, cujo objetivo foi comparar os resultados maternos e neonatais do parto vaginal operatório em relação ao uso de episiotomia. Com projeto controlado randomizado em duas maternidades urbanas na Escócia e Inglaterra, sendo o desfecho primário a rotura do esfíncter anal (laceração de terceiro ou quarto grau), e os secundários foram hemorragia pós-parto, trauma neonatal e ao assoalho pélvico diagnosticados até 10 dias após o parto.

Em um grupo de 317 mulheres que necessitaram de cirurgia vaginal, 200 foram randomizados: 99 para uso rotineiro de episiotomia e 101 para uso restritivo. Houve pequenas diferenças nas taxas de rotura do esfíncter anal (8,1% de rotina versus 10,9% restritivo, OR 0,72, IC 95% 0,28-1,87), na hemorragia primária (36,4% de rotina versus 26,7% restritivo, OR 1,57, IC 95% 0,86-2,86). O trauma neonatal foi semelhante entre os dois grupos (45,5% de rotina versus 43,6% restritivo, OR 1,08, IC 95% 0,62-1,89). Este estudo piloto não fornece evidências conclusivas de que uma política de episiotomia de rotina é melhor ou pior do que uma política restritiva. Indicam que exigirá um tamanho de amostragem maior para informar uma rotina para prática clínica.²¹

Mais mulheres com injúria do esfíncter anal relataram incontinência anal: 14 (38%) vs. 3 (8%) $p = 0,05$ OR 4,66, IC 95% 1,34-16,33), além de mais problemas com o desejo sexual $p = 0,02$ (OR 7,62, IC 95% 1,30-44,64) em comparação com mulheres sem a injúria. Essas mulheres tiveram mais comprometimento anal e problemas sexuais do que aquelas sem a lesão. A episiotomia com características protetoras não foi associada com disfunções aumentadas.²²

Na Espanha, a Estratégia de Assistência ao Parto Normal (SANC) promoveu um modelo de assistência, que respeita o processo fisiológico do parto e descarta

intervenções de rotina desnecessárias, como episiotomias. Com um estudo transversal de todos os partos vaginais únicos, sem instrumento registrado na Catalunha em 2007, 2010 e 2012. Episiotomias e lesão perineal foram consideradas variáveis dependentes.²³

A análise revelou uma diminuição estatisticamente significativa ($P < 0,001$) no uso de episiotomia na Catalunha. Os hospitais privados pareciam estar associados ao aumento da taxa de episiotomia em 2007 (OR = 1.099, IC: 1.057-1.142), 2010 (OR = 1.528, IC: 1.472-1.587) e 2012 (OR = 1.459, IC: 1.383–1.540) e menor taxa de trauma perineal grave em 2007 (OR = 0,164; IC: 0,095–0,283), 2010 (OR = 0,16; IC: 0,110-0,232) e 2012 (OR = 0,19, IC: 0,107-0,336). Os procedimentos de episiotomia durante o parto normal a termo na Catalunha diminuíram desde 2007. Os resultados do estudo mostram uma tendência estável de incidência abaixo de 1% para laceração perineal grave.²³

Quando abordamos somente a incontinência urinária que aparece no futuro ginecológico das mulheres, e sua relação com o parto, lembramos artigos de Živković et al.²⁴ que concluíram, de acordo com a literatura disponível, que a episiotomia não protege contra o aparecimento de incontinência urinária de esforço; além disso, alguns a designam como fator de risco. Provavelmente a força muscular está diminuída em mulheres com episiotomia, possibilitando o desenvolvimento do fenômeno do relaxamento pélvico neste grupo.

Embora seja um problema comum, os estudos sobre sua incidência revelaram resultados conflitantes.

CONCLUSÃO

A sintomatologia álgica é preponderante nas pacientes com episiotomia, evidenciando-se que esta deva estar restrita a casos específicos, já que quando feita seletivamente traz maiores benefícios em comparação com a conduta rotineira.

Nas pacientes onde a episiotomia não foi indicada, cerca de 30% apresentaram lacerações de trajeto, incluindo complicações graves envolvendo uretra e ânus.

A falta de conhecimento das mulheres sobre a episiotomia é nítida. Poucas mulheres sabem por que são submetidas ao procedimento e o aceitam como inevitável, sem questioná-lo.

Praticamente falando, também é provável que uma episiotomia signifique que as pacientes necessitem de um tempo de permanência maior no hospital. As mulheres com o períneo intacto, geralmente, têm alta mais rapidamente. Isso é mais conveniente em

questão de infraestrutura e reduz os custos hospitalares.

REFERÊNCIAS

1. Chang S, Chen K, Lin H, Chao YY, Lai Y. Comparison of the effects of episiotomy and no episiotomy on pain, urinary incontinence, and sexual function 3 months postpartum: A prospective follow-up study. 2011;48(4):409-18. doi: 10.1016/j.ijnurstu. 2010.07.017.
2. Mellizo-Gaviria AM, López-Veloz LM, Montoya-Mora R, Ortiz-Martínez RA, Gil-Walteros CC. Frequency of episiotomy and complications in the obstetrics service of Hospital Universitario San José, Popayán (Colombia), 2016. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2018; 69(2):88-97. <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3030>.
3. LaCross A, Groff M, Smaldone A. Obstetric Anal Sphincter Injury and Anal Incontinence Following Vaginal Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Midwifery Womens Health. 2015; 60:37–47.
4. Schantz C, Sim KL, Ly EM, Barennes H, Sudaroth S, Goyet S. (2015) Reasons for routine episiotomy: A mixed-methods study in a large maternity hospital in Phnom Penh, Cambodia, Reproductive Health Matters, 23:45, 68-77.
5. Rodríguez MCB, Terceros LAC. Episiotomía: Procedimiento a elección y no de rutina. Rev Cient Cienc Med. 2014; 17(2): 53-7.
6. Junior MDC, Júnior RP. Selective Episiotomy: Indications, Technique, and Association with Severe Perineal Lacerations. Rev Bras Ginecol Obstet 2016; 38:301–7.
7. Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD000081.
8. Mattar R, Aquino MMA, Mesquita MRS. A prática da episiotomia no Brasil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007; 29(1):1-2.
9. Arellano ES, Arrizón AV, Soberanis JL, Turanzas MC, Cruz JE, Andersson N. Dispareunia en mujeres después del parto: estudio de casos y controles en un hospital de Acapulco, México. Rev Panam Salud Publica. 2008;23(1):44–51.
10. Fleming N, Newton ER, Roberts J. Changes in Postpartum Perineal Muscle Function in Women with and without Episiotomies. Journal of Midwifery & Women's Health. 2003; 48(1): 53-59.
11. Necesalova P, Karbanova J, Rusavy Z, Pastor Z, Jansova M, Kalis V. Mediolateral versus lateral episiotomy and their effect on postpartum coital activity and dyspareunia rate 3 and 6 months postpartum. Sexual & Reproductive Healthcare. 2016; 1-6.
12. Prado DS, Mendes RB, Gurgel RQ, Barreto IDC, Bezerra FD, Cipolotti R, Gurgel RQ. Practices and obstetric interventions in women from a state in the Northeast of Brazil. Rev Assoc Med Bras 2017; 63(12):1039-48.
13. Beleza ACS, Ferreira CHJ, Sousa L, Nakano MAS. Mensuração e caracterização da dor após episiotomia e sua relação com a limitação de atividades. Rev Bras Enferm. 2012;65(2):264-8.
14. Chayachinda C, Titapant V, Ungkanungdech A. Dyspareunia and sexual dysfunction after vaginal delivery in Thai primiparous women with episiotomy. J Sex Med 2015;12:1275–1282.
15. Turmo M, Echevarria M, Rubio P, Almeida C. Cronificación del dolor tras episiotomía.

Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015;62:436-42.

16. Bertozzi S, Londero AP, Fruscalzo A, Driul L, Delneri C, Benedetto P et al. Impact of episiotomy on pelvic floor disorders and their influence on women's wellness after the sixth month postpartum: a retrospective study. BMC Women's Health.2011;11:12-19.

17. Yamasato K, Huegel B, Durbin M, Ashton M, Burlingamer JM. Restricted episiotomy use and maternal and neonatal injuries: a retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2017;DOI 10.1007/s00404-016-4154-2.

18. Aytan H, Tok EC, Ertunc D, Yasa O. The Effect of Episiotomy on Pelvic Organ Prolapse Assessed by Pelvic Organ Prolapse Quantification System. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013; 1- 9.a non-episiotomy protocol: a randomized clinical trial. Reprod Health.2017;14:55.DOI 10.1186/s12978-017-0315-4.

19. Moura LBA, Prieto LNT, Gerk MAS. A episiotomia de rotina é uma prática baseada em evidencias? Cuid.Enfermagem.2017;11(2):269-73.

20. Murphy DJ, Macleod M, Bahal R, Goyder K, Howart L, Stranchan B.A randomised controlled trial of routine versus restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: a multicentre pilot study. Br J Obstet Gynecol.DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01960.

21. Stedenfelt M, Pirhonen J, Blix E, Wilsgaard T, Barthold V, Oian P. Anal incontinence, urinary incontinence and sexual problems in primiparous women – a comparison between women with episiotomy only and women with episiotomy and obstetric anal sphincter injury. BMC Women's Health. 2014;14:157-62.

22. Escuriet R, Pueyo MJ, Perez-Botella M, Espada X, Salgado I, Gomez A et al. Cross-sectional study comparing public and private hospitals in Catalonia: Is the practice of routine episiotomy changing? BMC Health Services Res. 2015;15:95.

23. Zivkovic K, Zivkovic N, Zupic T, Hodzi D, Mandi V, Oreskovic S. Effect of delivery and episiotomy on the emergence of urinary incontinence in women: review of literature. Acta Clin Croat. 2016; 55:615-24.

ESCORE MELD E O ÍNDICE DE RISCO DO DOADOR NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

MELD SCORE AND DONOR RISK INDEX IN LIVER TRANSPLANTS

Luiza M. Zamith¹; Marcel Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Transplante de fígado; Sobrevida; Política de Saúde.
Keywords: Liver transplantation; Survival; Health Policy.

RESUMO

Introdução: Um dos grandes desafios do transplante hepático reside na alocação equitativa de órgãos, considerando que a demanda por um órgão é muito superior à sua oferta. Alguns modelos de alocação de órgãos tentam conciliar a maior gravidade do paciente como critério de prioridade, e o utilitarismo, baseado no tempo de sobrevida do receptor a despeito de sua gravidade. A adoção do escore MELD (*Model for End-Stage for Liver Disease*) atende ao critério de maior necessidade, mas também possui um caráter utilitarista intrínseco, pois reflete uma solução para a discrepância entre a demanda e oferta de órgãos. Por sua vez, a associação de escores como o MELD e o DRI (*Donor Risk Index*), foi proposta como forma de classificar objetiva e numericamente tanto pacientes em lista de espera, quanto a probabilidade de falência do órgão doado, sugerindo harmonizar dois princípios filosóficos aparentemente dicotômicos e inconciliáveis. **Objetivos:** Revisar os índices e escores utilizados no transplante hepático e investigar o valor preditivo de sobrevida da associação MELD/DRI. **Métodos:** A pesquisa foi realizada entre 2000 e 2020, no banco de dados indexados do MEDLINE (PubMed®), e utilizou como estratégia de busca os descritores: “Liver Transplantation”, “MELD Score”, “Donor Risk Index”. Foram incluídos artigos com texto completo, publicados na língua inglesa. **Resultados:** No total foram encontrados 46 artigos, e destes, selecionados 24 artigos capazes de contemplar o tema na sua totalidade. **Conclusão:** Embora a associação dos escores MELD/DRI tenha demonstrado em alguns estudos valor preditivo na sobrevida dos pacientes, os resultados mostram-se inconsistentes para a adoção irrestrita do modelo. O desenvolvimento de modelos preditivos que incluam um maior número de variáveis como

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. imagzam@gmail.com

² Professor da Faculdade de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

a morbidade pós-transplante, embora difícil e complexa de ser realizada, deve ser encorajada.

ABSTRACT

Background: One of the major challenges of liver transplantation lies in the equitable allocation of organs, considering that the demand for an organ is much higher than its supply. Some organ allocation models attempt to reconcile the patient's higher severity as a priority criterion, and utilitarianism based on the recipient's survival time despite its severity. The adoption of the MELD score (Model for End-Stage for Liver Disease) meets the criterion of greatest need, but also has an intrinsic utilitarian character, as it reflects a solution to the discrepancy between organ demand and supply. In turn, the association of scores such as MELD and Donor Risk Index (DRI) was proposed as a way of objectively and numerically classifying both waiting list patients and the likelihood of donor organ failure, suggesting harmonizing two philosophical principles. apparently dichotomous and irreconcilable. **Aims:** Review the liver transplant indices and scores and investigate the predictive survival value of the MELD/DRI association. **Methods:** The research was carried out between January 1, 1970 and April 4, 2020, in the MEDLINE indexed database (PubMed®), and used as search strategy the keywords: "Liver Transplantation", "MELD Score", "Donor Risk Index". Full-text articles, published in English, were included. **Results:** We found 46 articles, and from these 24 articles were selected that could cover the theme in its entirety. **Conclusion:** Although the association of MELD/DRI scores has shown in some studies to be a predictive value in patient survival, the results are inconsistent for unrestricted adoption of the model. The development of predictive models that include more variables such as post-transplant morbidity, although difficult and complex to perform, should be encouraged.

INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios do transplante hepático reside na alocação equitativa de órgãos, haja vista que a demanda por um órgão é muito superior à sua oferta.

Alguns modelos de alocação de órgãos tentam conciliar a maior gravidade do paciente como critério de prioridade, e o utilitarismo, baseado no tempo de sobrevivência do receptor a despeito de sua gravidade.

A adoção do escore MELD (*Model for End-Stage for Liver Disease*) atende ao critério de maior necessidade, mas também possui um caráter utilitarista intrínseco, pois reflete uma solução para a discrepância entre a demanda e oferta de órgãos.

Por sua vez, a associação de escores como o MELD e o DRI (*Donor Risk Index*), foi proposta como forma de classificar objetiva e numericamente tanto pacientes em lista de espera, quanto a probabilidade de falência do órgão doado, sugerindo harmonizar dois princípios filosóficos aparentemente dicotômicos e inconciliáveis.¹

OBJETIVOS

Revisar os índices e escores utilizados no transplante hepático e investigar o valor preditivo de sobrevida para a associação do escore MELD e o Índice de Risco do Doador (DRI).

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada entre 2000 e 2020, nos bancos indexados de dados do MEDLINE (PubMed®), e utilizou como estratégia de busca os descritores na língua inglesa: “*Liver Transplantation*”, “*MELD Score*”, “*Donor Risk Index*”, com a utilização dos operadores booleanos. Foram incluídos artigos publicados, com texto completo, sem restrição quanto ao idioma. No total, foram encontrados 46 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 24 artigos relevantes.

Critérios de exclusão: Foram excluídos artigos que não apresentavam texto completo, ou conteúdo não pertinente ao tema.

RESULTADOS

O Ministério da Saúde, estabeleceu as seguintes indicações para inclusão na lista de espera para o transplante hepático (maiores de 12 anos):

Indicações atuais para o Transplante hepático no Brasil

- a) Cirrose decorrente da infecção pelo vírus da Hepatite B ou C;
- b) Cirrose alcoólica;
- c) Câncer primário do fígado;
- d) Hepatite fulminante;
- e) Síndrome hepatopulmonar;
- f) Cirrose criptogênica;
- g) Atresia de vias biliares;
- h) Doença de Wilson;
- i) Doença de Caroli;
- j) Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF);
- k) Hemocromatoses;
- l) Síndrome de Budd-Chiari;

- m) Doenças metabólicas com indicação de transplante;
- n) Cirrose biliar primária;
- o) Cirrose biliar secundária;
- p) Colangite esclerosante primária;
- q) Hepatite autoimune;
- r) Metástases hepáticas de tumor neuroendócrino irresssecáveis, com tumor primário já retirado ou indetectável e sem doença extra-hepática detectável;
- s) Cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica.²

Além das indicações descritas, devem constar na inscrição para a lista de espera os seguintes dados:

- a) Realização ou não de diálise e a quantidade de sessões semanais;
- b) Valor de creatinina sérica;
- c) Valor do INR;
- d) Valor de bilirrubina total sérica;
- e) Valor do sódio sérico.²

Os valores laboratoriais devem constar na data do exame. Esses exames serão utilizados para cálculo do escore MELD.³

A periodicidade dos exames varia de acordo com a pontuação MELD obtida:

- a) MELD de 11 a 18 - validade de três meses, exames colhidos nos últimos 14 dias;
- b) MELD de 19 a 25 - validade de um mês, exames colhidos nos últimos sete dias;
- c) MELD maior que 25 - validade de sete dias, exames colhidos nas últimas 48 horas.³

Índices e escores usados em pacientes na lista de espera

Um dos grandes desafios dos programas de transplantes hepáticos tem sido o de alocar pacientes numa lista de espera, considerando que a demanda pelo órgão é muito superior à sua oferta.³

Assim, foram criados diversos índices e escores, que buscam classificar de forma objetiva e numérica os pacientes, em modelos preditivos de gravidade.³

A classificação de Child-Turcotte modificada por Pugh et al., foi o modelo vigente até o final da década de 90 para a avaliação da doença hepática crônica. Recentemente, o escore MELD (*Model End-Stage Liver Disease*) descrito por Malinchoc et al., foi criado como um modelo matemático capaz de prever a sobrevida nos primeiros três meses

em pacientes submetidos a derivação percutânea transjugular intra-hepática portossistêmica (TIPS).^{3, 4}

Em 2001, Kamath et al. relataram estudo validando o escore MELD como medida de risco de mortalidade para pacientes com doença hepática crônica em fase terminal e que poderia ser utilizado como ordenação de gravidade para alocação de órgãos.⁵

Freeman (2004) e Freeman et al. (2004), relataram uma redução de 12% dos óbitos na fila de espera na era pós-MELD. Ainda, segundo os autores, houve aumento de 10,2% no número de transplantes realizados.^{6, 7}

Cálculo do escore MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

O cálculo do escore MELD segue a seguinte fórmula:

$$\text{MELD} = 0,957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10$$
 e arredondar para valor inteiro.

- Caso os valores de laboratório sejam menores que 1, arredondar para 1,0.
- A creatinina poderá ter valor máximo de 4,0, caso seja maior que 4,0 considerar 4,0.

Caso a resposta seja sim para a questão da diálise (realiza diálise mais de duas vezes por semana?), o valor da creatinina automaticamente se torna 4,0.

O valor MELD mínimo aceito para inscrição em lista de espera é de 11 pontos.⁷

Índice de Risco do Doador (IRD) (*Donor risk index*)

Em 2006, um estudo identificou sete fatores associados à falência do transplante. Entre eles: idade do doador acima de 40 anos, doação após parada cardíaca, realização de bipartição do fígado, se afro-americano, altura e causa da morte encefálica.

Assim, foi criado o Índice de Risco do Doador (DRI).⁸

O Índice de risco do doador, segue a fórmula:

$$\text{Exp} [(0.154 \text{ se } 40 \leq \text{idade} < 50) + (0.274 \text{ se } 50 \leq \text{idade} < 60) + (0.424 \text{ se } 60 \leq \text{idade} < 70) + (0.501 \text{ se } 70 \leq \text{idade}) + (0.079 \text{ se COD} = \text{anóxia}) + (0.145 \text{ se COD} = \text{CVA}) + (0.184 \text{ se COD} = \text{outro}) + (0.176 \text{ se raça} = \text{afro-Americano}) + (0.126 \text{ se raça} = \text{outra}) + (0.411 \text{ se DCD}) + (0.422 \text{ se divisão do fígado}) + (0.066 ((170 - \text{altura})/10)) + (0.105 \text{ se compartilhamento regional}) + (0.244 \text{ se compartilhamento nacional}) + (0.010 \times \text{tempo de isquemia fria})].$$
⁸

Em que COD = causa da morte; CVA = acidente cardiovascular.⁸

As referências são: idade abaixo de 40 anos, causa de morte por trauma, raça branca, sem parada cardíaca, sem divisão do fígado, altura de 170 cm, compartilhamento

local, tempo de isquemia fria de 8h. Com esses dados, o valor IRD é de 1.⁸

Outros sistemas de pontuação

➤ D-MELD

O modelo estatístico D-MELD é simples e altamente preditivo de sobrevida pós-transplante hepático. O modelo é o produto de duas variáveis contínuas, idade do doador e escore MELD pré-operatório do receptor, calculado a partir de valores laboratoriais.⁹

➤ DELTA-MELD

Delta-MELD foi definido como a pontuação MELD do receptor no transplante hepático menos a pontuação MELD mais baixa nos 30 dias anteriores.

O escore reflete as alterações totais nos pontos MELD de laboratório durante o tempo na lista de espera até o transplante.

Por exemplo, quando uma lista MELD de 20 pontos aumenta para 35 pontos enquanto aguarda 5 meses, o Delta MELD é de 15 pontos.¹⁰

➤ SOFT

A pontuação SOFT é uma pontuação mais complexa, incluindo um 18 variáveis de doador, enxerto e receptor. A positividade de cada parâmetro resulta em pontos, que são adicionados ao número total de pontos (entre 0 e 72).

Os fatores incluídos são idade do receptor > 60 anos (0 – 4 pontos), índice de massa corporal do receptor > 35 kg/m² (0 – 2 pontos), um ou dois transplantes anteriores (0 – 9 – 14 pontos), cirurgia abdominal anterior do receptor (0 – 2 pontos), albumina do receptor < 2,0 g/dL (0 – 2 pontos), diálise do receptor antes do transplante (0 – 3), receptor admitido no hospital ou UTI diretamente antes do transplante (0 – 3 – 6 pontos), escore MELD do receptor > 30 pontos (0 – 4 pontos), recebedor de suporte à vida (ventilação) antes do transplante (0 – 9 pontos), pré-transplante de encefalopatia (0 – 2 pontos), pré-transplante de trombose de veias portais (0 – 5 pontos), idade do doador > 60 anos (0 – 3 pontos), causa de morte do doador por acidente vascular cerebral (0 – 3 pontos), doador nível de creatinina > 1,5 mg/dL (0 – 2 pontos) e alocação nacional (0 – 2 pontos). A subtração de 2 e 3 pontos é realizada no caso de doadores jovens (≤ 20 anos) e tempo curto de isquemia fria (≤ 6 h).¹¹

➤ Sistema BAR

O sistema BAR (*Balance of Risk*), fornece uma ferramenta nova, simples e confiável para detectar combinações desfavoráveis de fatores doadores e receptores, e está prontamente disponível antes da tomada de decisão de aceitação ou não de um órgão para um receptor específico, pois considera parâmetros-chave clínicos altamente

seletivos que foram mostrados repetidamente como sendo relevantes nos últimos 20 anos para resultados após de transplantes hepáticos.

É importante notar que todos os parâmetros são categorizados e recebem valores diferentes com base em seu impacto clínico: idade do doador (0 a 1 ponto), tempo de isquemia fria (0 a 2 pontos), pontuação do receptor MELD (0 a 14 pontos), suporte de vida pré-transplante do receptor (0 – 3 pontos), retransplante (0 – 4 pontos) e idade do receptor (0 – 3 pontos).¹²

➤ UCLA-FRS

O sistema de pontuação UCLA-FRS é baseado exclusivamente nos fatores de risco do receptor para transplante de fígado. É principalmente uma combinação do escore MELD do receptor e o Índice de Comorbidade de Charlson (*Charlson comorbidity index*) do receptor, que envolve os seguintes parâmetros: risco valvar cardíaco (doença arterial coronariana, fibrilação atrial, taquicardia ventricular), insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e doença cerebrovascular, doença pulmonar crônica e doença do tecido conjuntivo, diabetes com/sem lesão de órgão terminal, doença de úlcera, doença renal com/sem insuficiência ou falha renal, incluindo terapia renal substitutiva e histórico de linfoma, leucemia ou outros tumores sólidos de carcinoma não hepatocelular e outras neoplasias (não metastáticas).

É necessário que pelo menos seis desses fatores sejam positivos para adicionar 5 pontos ao índice.¹¹

DISCUSSÃO

Alguns sistemas de pontuação se concentram na mortalidade dos pacientes ou na perda do enxerto, como o Índice de Risco do Doador (*Donor Risk Index*), D-MELD, Delta-MELD, e o BAR (*Balance of Risk*), não considerando a morbidade geral pós-transplante, que de longe é muito mais difícil e complexa de se avaliar.¹³

Em 2001, Kamath et al. num estudo de coorte longitudinal retrospectivo, observaram que doadores com DRI > 1,7 apresentaram menor sobrevida, porém não foi observada diferença estatisticamente significativa quando o índice foi associado ao escore MELD.⁵

Em 2012, o DRI foi validado para a população de doadores da Europa (*Eurotransplant*). Os pesquisadores confirmaram a relevância e importância de modelos de risco como o DRI no transplante de fígado ortotópico juntamente com fatores receptores, como idade, escore MELD e diagnóstico.¹⁴

Croome et al. (2012), relataram a tendência global de justificar o transplante de

órgãos com critérios estendidos ($\text{DRI} \geq 1,7$) em receptores com MELD mais baixo, e de transplantar órgãos com critérios padrão ($\text{DRI} < 1,7$) em receptores com pontuações MELD mais altas. Os autores reiteraram a falta de evidência científica para justificar essa suposição. Os resultados sugeriram que, contrariamente à crença comum, não se justificava alocar preferencialmente órgãos com DRI mais alto para receptores com escores MELD mais baixos.¹⁵

Na região do *Eurotransplant* os resultados após o transplante de fígado em pacientes com MELD elevado foi inferior, se comparados aos pacientes com pontuação MELD baixa. Como o DRI não está associado a um mau resultado, os pesquisadores recomendaram centros de transplante aceitar até órgãos marginais para pacientes com MELD elevado, a fim de manter o tempo de espera o mais curto possível.¹⁶

Em que pese, que vários estudos tenham mostrado que a qualidade de um órgão doador influenciava o resultado em pacientes com alto escore MELD, o conceito foi desafiado por vários grupos de trabalho.

No mesmo ano nos Estados Unidos, Feng et al., propugnaram o uso do Índice de Risco de Doadores (DRI) em receptores candidatos ao transplante de fígado. O estudo observou que um valor do $\text{DRI} > 1,7$ foi associado ao aumento significativo da probabilidade de falência do órgão, ao estratificarem o índice em cada categoria MELD⁸.

O DRI também foi preditor independente do desenvolvimento de complicações como trombose de artéria hepática, complicações biliares, doença terminal renal, além do aumento da morbidade, incremento do custo do cuidado e readmissões, progressão da fibrose em pacientes com Hepatite viral crônica.¹⁷

Em 2009 no Reino Unido, Bonney et al. avaliaram em um único centro, o efeito da associação DRI/MELD nos receptores de transplante hepático. Os autores afirmaram que a qualidade do órgão doador desempenha um papel como fator prognóstico apenas em pacientes com escore MELD baixo ou intermediário, mas no escore MELD alto, a qualidade do órgão doador não desempenha nenhum papel na sobrevivência do enxerto.¹⁸

Contrapondo o estudo de Bonney et al., em 2011 houve um grande consenso entre os centros de transplante de que órgãos com DRI alto não deveriam ser transplantados em pacientes com MELD elevado devido ao aumento significativo das morbidades e mortalidades pós-transplante.¹⁹

No Brasil, Menas & Boin (2012), concluíram que o DRI tem relação com a sobrevida do receptor e pode ser utilizado como preditor de mortalidade. Foi observado

que quanto menor o índice, menor a mortalidade dos receptores. Aqueles que receberam o órgão com DRI baixo os óbitos alcançaram 20%, com DRI intermediário os óbitos alcançaram 35,89%, já com DRI alto as taxas chegaram a 38,4%.²⁰

Flores et al. (2017), citaram que entre as vantagens do DRI encontram-se variáveis prontamente disponíveis no momento do transplante, amplamente reconhecidas e validadas em receptores selecionados. No entanto, o índice apresenta limitações como fatores incluídos sem plausibilidade biológica, baixa relevância estatística, exclusão de importantes fatores dos doadores, necessidade de validação no atual doador/*pools* de receptores, indisponibilidade dos fatores do doador na hora da oferta do órgão.²¹

Kajikawa et al. (2013), aduziram que o DRI tem associação com sobrevida do receptor e pode ser usado para auxiliar na decisão para aceitar um doador cadavérico. Nele também foi constatado que quanto maior o DRI maior a mortalidade do receptor. Também foi constatado que a maioria dos doadores são classificados como intermediários segundo o referido índice.²²

Em 2013, Rauchfuss et al., aduziram que pacientes com valor MELD baixo transplantados com um órgão de alto índice de DRI sofreram um aumento significativo da mortalidade. Por outro lado, pacientes com escore MELD elevado, tiveram um benefício significativo na sobrevida do transplante de fígado, independentemente do DRI. No estudo, o tempo de espera influenciou o resultado após o transplante de fígado em pacientes com pontuação MELD ≥ 36 . Ademais, foi demonstrado que a qualidade do órgão doador não foi um determinante importante para a sobrevida dos pacientes e do enxerto em pacientes com MELD elevado. Os autores sugeriram que os centros de transplante aceitem enxertos marginais para manter o tempo de espera o mais curto possível.¹⁶

O DRI foi derivado de dados antes da era MELD, mas atualmente está sendo aplicado para expandir o pool de doadores e, simultaneamente, atender às demandas de um sistema de alocação dinâmica.²³

Apesar das limitações atuais do DRI, os componentes individuais do modelo continuam a influenciar as decisões de transplante. Na medida em que o escore MELD precisou melhorar seu valor preditivo, o DRI se beneficiou ao ser atualizado para fornecer orientações, especificamente no uso de órgãos de elevado DRI.²⁴

Em relação ao impacto econômico, foi demonstrado que o aumento do escore MELD e um DRI mais alto parecem ter um impacto sinérgico nos custos gerais de

transplante. Esse achado é particularmente importante à luz dos achados clínicos, sugerindo que o benefício de sobrevivência de órgãos com alto índice de DRI geralmente se limita aos pacientes com MELD alto.²⁵

CONCLUSÃO

Embora a associação dos escores MELD/DRI tenha demonstrado em alguns estudos, valor preditivo na sobrevida dos pacientes, os resultados mostram-se inconsistentes na adoção irrestrita do modelo. O desenvolvimento de modelos preditivos que incluam um maior número de variáveis como a morbidade pós-transplante, embora difícil e complexa de ser realizada, deve ser encorajada.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues-Filho EM, Franke CA, Junges JR. Liver transplants and organ allocation in Brazil: from Rawls to utilitarianism. *Cad. Saúde Pública*. 2018;34(11): e00155817.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Portaria n.º .160, de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
3. Boin IFSF, Leonardi MI, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado – análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(4): 275-83.
4. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000; 31:864-71.
5. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33:464-70.
6. Freeman RB. Mathematical models and behavior: assessing delta MELD for liver allocation. *Am J Transplant*. 2004; 4:1735-6.
7. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004; 10:7-15. 24.
8. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplant*. 2006; 6:783–90.
9. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009; 9:318–26.
10. Cholankeril G, Li AA, Dennis BB, et al. Pre-Operative Delta-MELD is an Independent Predictor of Higher Mortality following Liver Transplantation. *Sci Rep*. 8312. 2019.

11. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: Identifying factors to avoid futility. *Ann Surg.* 2014; 259:1186–94.
12. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011; 254:745–53.
13. Schlegel A, Linecker M, Kron P, Györi G, De Oliveira ML, Müllhaupt B, Clavien P-A, Dutkowski P. Risk Assessment in High- and Low-MELD Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):1050-63.
14. Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs AK, Putter H, Kooreman NG, et al.; for European Liver Intestine Transplant Association Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee; Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl.* 2012; 18:112- 19.
15. Croome KP, Marotta P, Parede WJ, Dale C, Levstik M, Chandok N, Hernandez-Alejandro R. Should a lower quality organ go to the least sick patient? Model for end-stage liver disease score and donor risk index as predictors of early allograft dysfunction. *Transplant Proc.* 2012;44(5):1303-6.
16. Rauchfuss F, Zidan A, Scheuerlein H, Dittmar Y, Bauschke A, Settmacher U. Waiting time, not donor-risk-index, is a major determinant for beneficial outcome after liver transplantation in high-MELD patients. *Ann Transplant.* 2013; 18:243- 47.
17. Jesudian A, Desale S, Julia J, et al. Donor Factors Including Donor Risk Index Predict Fibrosis Progression, Allograft Loss, and Patient Survival following Liver Transplantation for Hepatitis C Virus. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(2):109–14.
18. Bonney GK, Aldersley MA, Asthana S, Toogood GJ, Pollard SG, Lodge JP, Prasad KR. Donor risk index and MELD interactions in predicting long-term graft survival: a single-centre experience. *Transplantation.* 2009;27;87(12):1858-63.
19. Bahra M, Neuhaus P. Liver transplantation in the high MELD era: a fair chance for everyone? *Langenbecks. Arch Surg.* 2011; 396(4): 461–65.
20. Menas T, Boin I. 2012. Transplante de fígado: estudo prospectivo da análise de sobrevida do receptor de acordo com o índice de risco do doador. Caderno de resumos do XX Congresso de Iniciação Científica, UNICAMP, 2012:165-165. Campinas, São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas–Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
21. Flores A, Asrani SK. The Donor Risk Index: A Decade of Experience. *Liver Transplantation.* 2017;23(9):1216-55.
22. Kajikawa P, Boin IFSF, Palmiero HOM, Zambelli H. Analysis of liver survival with donor risk index (DRI): a prospective study of cadaveric donors from OPO-HC-UNICAMP and their receptors. *J Bras Transpl.* 2013;16(4):1799-823.
23. Mataya L, Aronsohn A, Thistlethwaite JR Jr, Friedman Ross L. Decision making in liver transplantation--limited application of the liver donor risk index. *Liver Transpl.* 2014; 20: 831- 837.
24. Flores A, Asrani SK. The donor risk index: A decade of experience. *Liver Transpl.* 2017;23(9):1216-225.
25. Salvalaggio PR, Dzebisashvili N, MacLeod KE, et al. The interaction among donor characteristics, severity of liver disease, and the cost of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17(3):233–42.

A IMPORTÂNCIA DO ULTRASSOM NA EMERGÊNCIA

THE IMPORTANCE OF ULTRASOUND IN EMERGENCY

Renan V. Murad¹; Carlos P. Nunes².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: A beira do leito, Ultrassonografia e Parada cardíaca

Keywords: *Point-of-care systems, Ultrasonography, heart arrest*

RESUMO

Introdução: Na última década a Ultrassonografia a beira do leito (POCUS) tem ganhado grande destaque no âmbito mundial, isso ocorreu devido à grande facilidade em realizar uma variedade de diagnósticos, assim como permite auxiliar em diversos procedimentos invasivos, além disso, sua fácil portabilidade e a grande capacidade de avaliar sinais e sintomas não específicos tem feito do ultrassom um aparelho revolucionário na emergência, mudando radicalmente o prognóstico dos pacientes.

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica sobre os benefícios do ultrassom.

Métodos: Foi realizado uma busca na base indexadora Pubmed com os descritores: *Point-of-care systems; Ultrasonography; heart arrest*.

Discussão: Com a inserção do ultrassom no cenário da emergência diversos protocolos estão sendo testados a fim de comprovar os benefícios dessa tecnologia, a utilização no trauma já conseguiu evidenciar grande influência no prognóstico do paciente, agora estudos são realizados para avaliar em situações de parada cardiorrespiratória e análise de sinais e sintomas inespecíficos assim como no auxílio da realização de procedimentos invasivos. Também é uma importante variável a capacidade de aprendizado na utilização da tecnologia visto que deve ser de fácil aprendizado para facilitar o manejo de não especialistas. **Conclusão:** Com a diminuição do preço e maior acessibilidade o ultrassom deve virar rotina na emergência, apesar de ainda ser necessário realizar mais estudos. O ultrassom apresentou maior sensibilidade em relação ao exame clínico para manejo dos pacientes graves, além disso foi demonstrado que curva de aprendizado é curta e com isso consegue-se uma boa acurácia com poucos exames realizados.

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO;

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

ABSTRACT

Background: Over the last decade bedside ultrasound (POCUS) has gained worldwide prominence, due to its great ease in performing a variety of diagnoses, as well as assisting in various invasive procedures, and its easy portability. and the great ability to evaluate nonspecific signs and symptoms has made ultrasound a revolutionary device in the emergency, radically changing the prognosis of patients.

Objectives: To perform a literature review on the benefits of ultrasound. **Methods:** A search was performed in the PubMed database with the keywords: Point-of-care systems; Ultrasonography; heart arrest. **Discussion:** With the insertion of ultrasound in the emergency scenario, several protocols are being tested in order to prove the benefits of this technology. The use in trauma cases has already been able to show great influence on the patient's prognosis and analysis of nonspecific signs and symptoms as well as assisting in performing invasive procedures. Also, an important variable is the ability to learn using the technology as it should be easy to learn to facilitate the management of non-specialists. **Conclusion:** With the decrease in price and greater accessibility, ultrasound should become routine in the emergency, although further studies are still needed, it was extremely superior to the clinical examination for the management of critically ill patients, and it was demonstrated that the learning curve is short, and with that we got a good accuracy with few exams performed.

INTRODUÇÃO

Para entender como funciona o aparelho é imprescindível entender o que é o ultrassom. Em 1881, Jacques e Pierre Curie utilizaram um campo elétrico sobre cristais de quartzo gerando ondas de alta frequência, esse efeito foi chamado de efeito piezoelétrico que basicamente consiste na transformação de corrente elétrica em energia mecânica. Ultrassom é um fenômeno ondulatório mecânico com frequência superior a 20 mil ciclos por segundo(hertz) que é o limite superior da sensibilidade da audição humana. Em 1947, o ultrassom foi utilizado pela primeira vez para diagnóstico pelo neurologista austríaco Karl Theo Dussik que avaliava o tamanho dos ventrículos cerebrais assim como a presença de massas tumorais. Em 1950, houve um interessante progresso quando John Wild construiu um transdutor linear de mão para avaliar tumores de mama, contudo nesta época o paciente deveria ficar submerso em uma banheira de água para a realização do exame. Hoje em dia é

utilizado gel para melhorar a transmissão de ondas. ¹

O aparelho de ultrassom consiste em um transdutor, que é um dispositivo que converte energia elétrica em mecânica. Isso ocorre devido a ressonância de um quartzo implantado na ponta do transdutor e a imagem é formada a partir de um eco que seria o pulso ultrassônico retornando do objeto. Diferentes disposições desse quartzo acabam gerando emissões diferentes de onda de ultrassom alcançando frequência em hertz diferentes. Quanto maior a frequência do transdutor maior a resolução, contudo, menor a profundidade alcançada, portanto dependendo da cavidade que será observada será escolhido o transdutor que possui maior capacidade de penetração, apesar de possuir menor qualidade de imagem. O primeiro modo a ser utilizado foi criada a partir de apenas um cristal de quartzo, esse ficou denominado modo A, contudo o modo convencional mais utilizado é o modo B, bidimensional, também conhecido como ultrassonografia em escala cinza, criado por uma matriz formada por mais de 128 cristais, esse plano criado em tela pode ser direcionado pelo usuário que manipula o transdutor em qualquer plano anatômico do paciente, seja ele sagital, coronal, transversal ou alguma combinação oblíqua. Por convenção em ecografia geral e obstétrica há um indicador que corresponde ao lado esquerdo da tela, sendo apenas utilizado como guia, contudo na ecografia cardíaca o indicador corresponde ao lado direito.^{1, 2, 3}

Em 1988 aparece a primeira publicação sobre ultrassom realizada por um médico emergencista que avaliava o paciente após o trauma. Anos mais tarde, em 1991, a sociedade americana de medicina de emergência reconheceu os benefícios do ultrassom nos pacientes graves, sendo que, em 1994, começaram os primeiros modelos curriculares que envolviam o treinamento de emergencista em ultrassom. Apesar do primeiro consenso ser sobre os benefícios que envolviam o trauma, décadas mais tarde foram descobertas diversas patologias possíveis de avaliar no ultrassom. Além disso foi descoberto que diversos procedimentos, tais como paracentese e acesso venoso profundo, são mais seguros quando realizados com auxílio do ultrassom.^{1,2,3}

OBJETIVO

Primário: Realizar uma revisão bibliográfica sobre os protocolos na utilização do ultrassom na emergência

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos da biblioteca internacional PubMed.

Os descritores utilizados para realização da busca foram: A beira do leito, ultrassonografia e parada cardíaca. Seus correspondentes em inglês são: *Point-of-care systems*, *Ultrasonography*, *heart arrest*. Com o início do levantamento bibliográfico, foram contabilizados 53 artigos. Após esse resultado foram aplicados os filtros humanos, sendo encontrados 50 artigos e posteriormente aplicado um filtro de tempo para os últimos 10 anos, encontrando assim 49 artigos, nos quais foram analisados pela leitura dos títulos e resumos, e excluídos artigos que não abordassem o objetivo deste trabalho. Assim sendo, 15 artigos foram definidos como de acordo com a temática proposta.

DISCUSSÃO

A curva de aprendizagem é um gráfico que avalia a quantidade de horas necessárias para aprender a realizar um procedimento, é muito utilizado para quantificar o grau de dificuldade de alguma atividade, quanto menor a curva, mais rápido é para aprender a realizar a técnica. O ultrassom possui uma curva de aprendizado pequena e, portanto, necessita de pouco manuseio para conseguir uma boa acurácia. Em 2012 a escola americana de emergencista afirmou que o ultrassom faz parte da grade curricular durante a residência médica, com isso foi padronizado o número mínimo de 150 exames a serem realizados para o residente ser considerado apto a realizar diagnóstico com precisão, sendo 25-50 exames para cada área a ser investigada. Foram utilizados nesse estudo imagens para avaliar o grau de acerto em patologias renais, transvaginais, de aorta e no trauma com protocolo FAST (focused assessment with sonography for *trauma*). As imagens foram avaliadas por 191 residentes, de diversos serviços durante um período de 5 anos, sendo que no estudo as imagens eram conferidas por ultrassonografias experientes a fim de avaliar quais foram as dificuldades e quais são as patologias mais difíceis de serem identificadas, foram avaliadas um total de 89.052 ultrassonografias. É importante ressaltar que nesse estudo não foram comparadas diferenças entre protocolos⁴.

O grau de aprendizagem foi classificado de 1-8, portanto quanto maior o número mais fácil é o aprendizado, sendo que a classificação usou como base a quantidade de exames necessários para chegar a uma acurácia parecida com a do

especialista. Foram obtidos nos resultados que a presença de líquido no pericárdio e abscessos cutâneos foram os mais fáceis de realizar o diagnóstico, ganhando nota 7; as demais patologias: tórax, renal e transvaginal ganharam nota 6; o protocolo FAST foi o que mais precisou de exames para atingir uma acurácia parecida com a do especialista, sendo necessário no mínimo 50 exames, ganhando nota 4 no estudo.⁴

É importante ressaltar que apesar de ajudar no diagnóstico de diversas patologias, o ultrassom possui certas restrições, ainda que tenha alta sensibilidade, possui limitações quanto a especificidade. O ultrassom consegue apenas avaliar a presença de líquido, contudo não consegue diferenciar entre sangue, pus e exsudato o que prejudica na avaliação etiológica. Além disso volumes pequenos, abaixo de 500 ml, não são detectados.

A janela torácica é uma das mais vistas durante a avaliação ultrassonográfica, portanto devemos conhecer as dificuldades que podem ocorrer. O primeiro passo quando avaliamos o pulmão é observar a movimentação das pleuras, usualmente existe um deslizamento uniforme entre a pleura parietal e visceral, em patologias como pneumotórax não é possível observar, contudo esse sinal não é exclusivo, visto que pacientes com alterações estruturais da pleura, tal como doença pulmonar obstrutiva crônica, também podem apresentar alterações dessa movimentação pleural. O pneumomediastino é outra patologia que pode ser difícil de diferenciar visto que imita sinais que sugerem pneumotórax à esquerda. Outra dificuldade que pode ocorrer é na diferenciação da consolidação pulmonar com os artefatos em espelho, que são imagens falsas geradas pelo ultrassom devido o reflexo da onda em superfícies que alto grau refrativo, isso ocorre de maneira mais usual do lado direito, sendo que o diafragma pode refletir tecido hepático simulando uma consolidação, portanto é sempre importante correlacionar com dados clínicos.^{5,6}

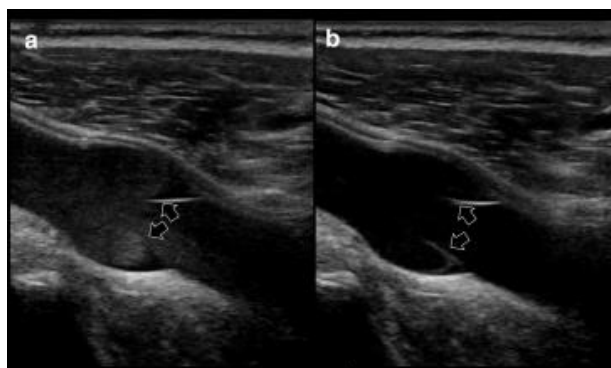
Na avaliação abdominal é importante diferenciar a presença de líquido peritoneal e o estômago devido as diversas variações ecográficas que podem ocorrer visto a possibilidade de ter ar, alimento ou água em seu interior. Para evitar esse fator de confusão podemos passar uma sonda nasogástrica para esvaziar o estomago, além de ser possível enxergar a sonda na imagem facilitando a localização do órgão.^{5,6,7}

Além disso outro fator de confusão que pode ocorrer na janela abdominal é durante a avaliação da vesícula biliar na colecistite, ela geralmente encontra-se distendida, contudo, outras patologias podem gerar aumento do diâmetro da vesícula

tais como paciente edemaciado por falência cardíaca, pré eclampsia e insuficiência renal.^{5,6,7}

Na ultrassonografia de veias profundas devemos tomar cuidado com a diferenciação entre trombose venosa profunda e rouleaux de hemácias que podem ser confundidas entre si, portanto é importante fazer a compressão com o transdutor a fim dissolver essa hemoaglutinação (Figura 1).^{5,6,7}

Figura 1 – Hemácias em Rouleaux



Fonte: Pablo Blanco. Acesso:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5081982/bin/13089_2016_52_Fig6_HTML.jpg

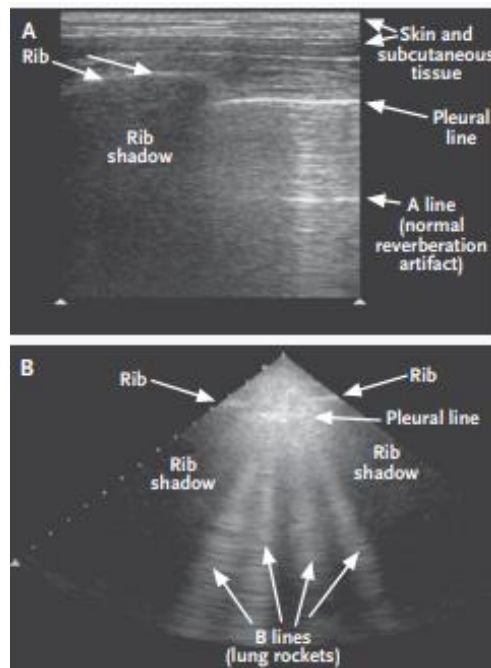
Basicamente podemos dividir o ultrassom em 5 categorias funcionais que podem auxiliar na emergência, são elas: ressuscitação, diagnóstico, avaliar sinais e sintomas, procedimentos e monitorização, sendo que cada um tem seu protocolo específico.⁸

O modo Fast é o mais conhecido, usado desde 1996 para avaliar cavidade abdominal em pacientes vítimas de trauma, já foi comprovado que diminui a quantidade de tomografias realizadas além de evitar procedimentos invasivos desnecessários. Hoje já está em uso a versão estendida o eFAST que avalia a cavidade torácica. Os locais devem ser avaliados por no máximo 5 minutos, visto que a demora aumenta a mortalidade do pacientes, são examinados o recesso hepatorenal, linha axilar anterior direita, na transição fígado-pulmão-diafragma, recesso espleno renal, linha hemiclavicular anterior direita e esquerda na altura do 3 e 5 espaço intercostal avaliando hemitórax direito e esquerdo respectivamente, espaço retrovesical, espaço de Douglas, e janela pericárdica que é o corte subxifóide de 4 câmaras cardíacas.^{9,10}

No tórax, os principais diagnósticos que podem ser feitos são pneumotórax e hemotórax, atelectasia e até intubação seletiva. Devemos identificar no exame torácico as seguintes estruturas: linha pleural, composta pela pleura visceral e parietal, arcos costais e parênquima pulmonar o deslizamento pleural é maior e de

mais fácil reconhecimento com transdutor longitudinal na parede torácica na linha axilar média entre o terceiro e quinto espaço intercostal com paciente em decúbito horizontal. Durante a avaliação dinâmica podemos observar o movimento da linha pleural o que significa que há movimento entre a pleura parietal e visceral, a ausência desse sinal é o principal indicativo da presença de pneumotórax, para complementar o diagnóstico devemos avaliar se há a presença de linhas B que são sinais hiper ecogênicos bem definidos no monitor que se movimentam. A presença desse sinal associado ao deslizamento pleural tem valor preditivo negativo de 97%, significando que há boa confiabilidade para dizer que não existe pneumotórax. Outro sinal ultrassonográfico utilizado para auxiliar no diagnóstico é a linha A que corresponde as linhas hiper ecogênicas equidistantes paralelas as linhas pleurais. O ponto ideal para realizar o diagnóstico de pneumotórax é a visualização dinâmica em um ponto durante a inspiração no qual podemos observar o desaparecimento da linha B e aparecimento das linhas A (Figura 2). Uma meta-análise foi realizada para comparar a eficiência do raio x comparado com o ultrassom no diagnóstico de pneumotórax, foram revisados 12 estudos que demonstraram que o ultrassom foi superior, apresentando 39% de sensibilidade comparado com 18% do raio x, já a especificidade foi parecida ficando em torno de 78%.^{8,9,10}

Figura 2 – Ultrassom Pulmonar



Fonte: Christopher L. Moore, M.D. Acesso: http://www.scielo.br/img/revistas/jbpneu/v38n2/en_a15fig06.jpg

Além do tórax também é avaliado o abdome, responsável por ser um dos principais focos de hemorragia no trauma. O ultrassom consegue detectar a presença

de líquido livre em cavidade peritoneal, o qual não pode ser diferenciado em sangue, urina ou pus, também é importante salientar que mulheres em idade fértil frequentemente apresentam líquido livre na pelve, o qual não necessariamente é o responsável pela alteração hemodinâmica da paciente, portanto a clínica e o exame físico devem ser sempre associados. Pacientes instáveis com presença de líquido livre, FAST positivo, devem ser encaminhados para o centro cirúrgico, já pacientes estáveis podem realizar tomografia para melhor avaliar os órgãos intraperitoneais. Além disso podemos avaliar a pelve, sendo que a presença de líquido pode indicar a possibilidade de existir uma gravidez ectópica rota^{8,9,10}

O ultrassom pode ser utilizado na avaliação da aorta, sendo um importante exame para diagnosticar aneurismas sintomáticos apresentando sensibilidade de 93% e especificidade de 97% .¹¹

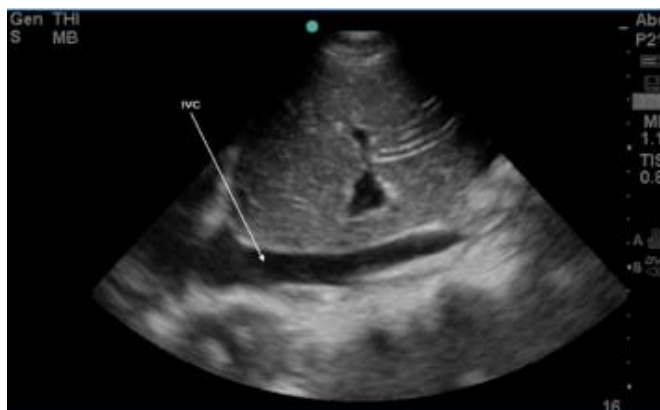
Outro importante uso é durante a parada cardiorrespiratória (PCR). Foram avaliados em 20 centros de estudo, nos Estados Unidos e Canadá, um total de 793 pacientes em parada cardiorrespiratória em ritmo cardíaco que não era necessário usar o desfibrilador; na tentativa de detectar a etiologia da parada foi realizado ultrassonografia desses pacientes foi utilizado o protocolo CASA(cardiac arrest sonographic assessment) que consiste na procura de 3 patologias, que são as causas mais comuns de parada, durante as três primeiras pausas da parada cardiorrespiratória. A primeira pausa é usada para avaliar a presença de tamponamento cardíaco, a segunda pausa para avaliar se há possibilidade de existir o tromboembolismo pulmonar e a última pausa a fim de checar se existe atividade elétrica no miocárdio, cada avaliação não pode durar mais de 10 segundos, tempo necessário para avaliar a presença de pulso no paciente. Os resultados foram satisfatórios, 33% dos pacientes tinham atividade elétrica presente após o diagnóstico clínico de parada, a sobrevida aumentou de 0,6% para 3,8% sendo que pacientes com tamponamento cardíaco foram os principais beneficiados visto a dificuldade de realizar o diagnóstico durante a parada cardiorrespiratória. Durante o estudo foi notado uma diminuição de 19% do tempo, comparado com avaliação manual, para checar a presença de pulso. Associado ao diagnóstico clínico também é possível utilizar o ultrassom para encerrar a PCR visto que foram observados que o coração inativo tem menores chances de retornar à circulação espontânea.^{12,13}

Um dos diagnósticos etiológicos mais difíceis de serem feitos em uma emergência é a diferenciação dos tipos de choque em um paciente, a mortalidade

está diretamente relacionada ao tempo de identificação da sua fisiopatologia, devido a isso foi criado um protocolo para tentar identificar de maneira precoce os diferentes tipos de choque, o qual foi denominado de RUSH (rapid ultrasound in shock). Existem 4 mecanismos que o envolvem, podendo ser hipovolêmico, devido a sangramentos, vômitos ou diarreia em grande quantidade; distributivo tal como o choque séptico, no qual ocorre uma vasodilatação do sistema vascular que gera uma volemia insuficiente para perfundir os órgãos, outros exemplos são o anafilático e o neurogênico. Outro mecanismo é o *choque cardiogênico*, que é uma situação de hipoperfusão tecidual sistêmica devido à incapacidade do músculo cardíaco fornecer débito adequado, sendo infarto e insuficiência valvar grave são suas principais etiologias. O último tipo é o obstrutivo causado principalmente por pneumotórax, tamponamento cardíaco e tromboembolismo pulmonar que são patologias que necessitam de intervenção rápida para alterar o prognóstico do paciente.^{12,13}

O protocolo RUSH consiste em uma análise, dividida em três passos, o primeiro é avaliar a bomba, o segundo o tanque e o terceiro os tubos. Na análise da bomba são avaliados três requisitos, o pericárdio, para avaliar se existe a presença de líquido comprimindo o coração, a contratilidade e a dimensão do ventrículo esquerdo sendo que é possível rapidamente avaliar se há problema contrátil, e por fim comparamos o diâmetro do ventrículo direito com ventrículo esquerdo para descartar o tromboembolismo pulmonar. A segunda parte é para avaliar o tanque, que é a quantidade efetiva de volume intravascular, isso pode ser realizado através do transdutor na região subxifoideana para avaliar o comprimento e o eixo da veia cava inferior e como ela se relaciona com a dinâmica respiratória, além disso também avaliamos o diâmetro da jugular e a presença de líquidos em cavidades, pleural e abdominal que podem comprometer o volume vascular, também é importante avaliar o pulmão pois o pneumotórax pode comprometer o retorno venoso. A última parte é chamada de avaliação dos canos (Figura 3), no qual devemos observar o sistema vascular abdominal e torácico na procura de aneurismas ou dissecções, comparar o tamanho do sistema venoso e arterial e ainda observar vasos poplíteos e femorais na procura de tromboembolismo venosos. A etiologia do choque conseguiu ser identificada em 80% das vezes em um tempo médio de 5,3 minutos.^{14,15}

Figura 3 – Ultrassom de Veia cava inferior

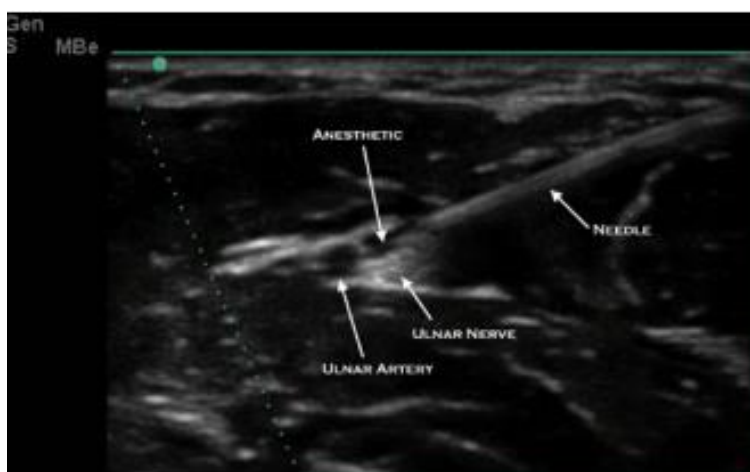


Fonte: Matthew J. Steffes. Acesso:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5081982/bin/134679_2016_52_Fig6_HTML.jpg

O ultrassom pode ser utilizado para realizar procedimentos invasivos. Em 1999, foi realizado o primeiro estudo que demonstrava que houve uma diminuição das complicações durante o acesso venoso profundo. Além disso, outros grandes números de procedimentos podem ser realizados, tais como acesso venoso periférico, acesso arterial, toracocentese, artrocentese, incisão e drenagem, localização de corpo estranho e punção lombar, sendo que houve uma diminuição significativa em relação a complicações pós-procedimento se comparado a utilização do ultrassom e o exame físico como marcação do local de punção.^{13,14,15}

Além disso, também há a possibilidade de bloqueios regionais de nervos, os quais são responsáveis por fornecer mais conforto ao paciente em procedimentos invasivos e menor risco em relação a própria anestesia em si. (Figura 4)

Figura 4 – Anestesia regional guiada com ultrassom



Fonte: Matthew J. Steffes. Acesso:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088972/bin/89_2016_52_Fig6_HTML.jpg

CONCLUSÃO

Grande parte dos estudos concluiu que o ultrassom veio para ficar no

ambiente da emergência. O preço baixo, portabilidade e agilidade no manejo diminuem drasticamente a mortalidade dos pacientes, contudo por ser uma tecnologia nova é necessário mais estudo para conseguir criar protocolos seguros e que permitam maior agilidade. Diversos protocolos se mostraram eficientes, além do FAST já utilizado amplamente, o RUSH e o CASA têm resultados iniciais promissores, é necessário um estudo com um número maior de pacientes para ser possível confirmar a real eficiência. Além disso já foi provado que a curva de aprendizado para utilizar aparelho é pequena, ou seja, após poucos exames já se consegue um nível de acurácia próximo a um especialista.

REFERÊNCIAS

1. Smallwood N, Dachsel M. Point-of-care ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine? Clin Med. junho de 2018;18(3):219–24.
2. Tsou P-Y, Kurbedin J, Chen Y-S, Chou EH, Lee MG, Lee MC-H, et al. Accuracy of point-of-care focused echocardiography in predicting outcome of resuscitation in cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. maio de 2017; 114:92–9.
3. Barr L, Hatch N, Roque PJ, Wu TS. Basic Ultrasound-guided Procedures. Critical Care Clinics. abril de 2014;30(2):275–304.
4. Kobal SL, Trento L, Baharami S, Tolstrup K, Naqvi TZ, Cercek B, et al. Comparison of Effectiveness of Hand-Carried Ultrasound to Bedside Cardiovascular Physical Examination. The American Journal of Cardiology. outubro de 2005;96(7):1002–6.
5. Chenkin J, Atzema CL. Contemporary Application of Point-of-Care Echocardiography in the Emergency Department. Canadian Journal of Cardiology. fevereiro de 2018;34(2):109–16.
6. Gaspari R, Weekes A, Adhikari S, Noble VE, Nomura JT, Theodoro D, et al. Emergency department point-of-care ultrasound in out-of-hospital and in-ED cardiac arrest. Resuscitation. dezembro de 2016; 109:33–9.
7. Atkinson P, Bowra J, Milne J, Lewis D, Lambert M, Jarman B, et al. International Federation for Emergency Medicine Consensus Statement: Sonography in hypotension and cardiac arrest (SHoC): An international consensus on the use of point of care ultrasound for undifferentiated hypotension and during cardiac arrest. CJEM. novembro de 2017;19(06):459–70.
8. Smallwood N, Dachsel M. Point-of-care ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine? Clin Med. junho de 2018;18(3):219–24.
9. Lapostolle F, Le Conte P, Arnaudet I, Javaudin F, Pes P, Petrovic T. Point-of-care ultrasound during advanced cardiopulmonary resuscitation: Rule of art has to be respected! Resuscitation. janeiro de 2018;122: e1.
10. Clattenburg EJ, Wroe P, Brown S, Gardner K, Losonczy L, Singh A, et al. Point-of-care ultrasound use in patients with cardiac arrest is associated prolonged cardiopulmonary resuscitation pauses: A prospective cohort study. Resuscitation.

janeiro de 2018; 122:65-8.

11. Ojaghi Haghighi SH, Adimi I, Shams Vahdati S, Sarkhoshi Khiavi R. Ultrasonographic Diagnosis of Suspected Hemopneumothorax in Trauma Patients. Trauma Mon [Internet]. 10 de setembro de 2014 [citado 1º de dezembro de 2019];19(4). Disponível em: <http://traumamon.com/en/articles/19357.html>
12. Hu K, Gupta N, Teran F, Saul T, Nelson BP, Andrus P. Variability in Interpretation of Cardiac Standstill Among Physician Sonographers. Annals of Emergency Medicine. fevereiro de 2018;71(2):193–8.
13. Blanco P, Volpicelli G. Common pitfalls in point-of-care ultrasound: a practical guide for emergency and critical care physicians. Crit Ultrasound J. dezembro de 2016;8(1):15.
14. Liebmann O, Kummer T. Emergency Ultrasound: Point-of-care Ultrasound in Emergency Medicine. EMERGENCY MEDICINE. :5.
15. Blehar DJ, Barton B, Gaspari RJ. Learning Curves in Emergency Ultrasound Education. Burton JH, organizador. Acad Emerg Med. maio de 2015;22(5):574–82.

LESÃO PULMONAR POR SEQUELAS DE TUBERCULOSE PULMONAR

PULMONARY INJURY MANAGEMENT BY PULMONARY TUBERCULOSIS SEQUELS

Fabício B. S. Moreira¹; Nicolau P. Monteiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Tuberculose Pulmonar, Sequelas pós-Tuberculose, Lesão Pulmonar Crônica
Keywords: *Pulmonary Tuberculosis, Posttubercular Sequelae, Lung Injury*

RESUMO

Introdução: As sequelas provenientes da infecção pela Tuberculose, importante problema de saúde global, podem acarretar variadas complicações, que podem ser obstrutivas, restritivas ou mistas. **Objetivos:** Avaliar as principais sequelas, as possíveis formas de se acompanhar os pacientes e as propostas de terapêuticas de tais comorbidades. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica baseada em pesquisa de artigos em bases de dados (Cochrane Library e PubMed), além do Jornal Brasileiro de Pneumologia e da última publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o tema. **Resultados:** Estudos demonstraram a prevalência dos distúrbios restritivos, com cavitações, fibrose e estenose sendo os achados mais relevantes. Também tem significância os achados de bronquiectasia e DPOC. Os principais fatores agravantes para a ocorrência de sequelas são o Tabagismo, Diabetes Mellitus, coinfeção HIV/TB e a multirresistência. **Discussão:** Espirometria para análise da função pulmonar, Radiografia e Tomografia Computadorizada de Tórax são os principais métodos utilizados para diagnóstico e acompanhamento das lesões causadas pela doença e suas possíveis sequelas. Medidas de prevenção contra a tuberculose também são instrumentos essenciais para o combate a sequelas, como o diagnóstico e tratamento precoce, luta contra os fatores de risco e controle sanitário. Já as medidas terapêuticas variam de prática de hábitos saudáveis até a utilização da fisioterapia respiratória, sintomáticos e medidas cirúrgicas. **Conclusão:** O tratamento da Tuberculose não é finalizado após decretada a cura. Por isso, é necessário se seguir um plano de cuidados para melhor acompanhamento

¹ Interno do Curso de Graduação em Medicina - Centro Universitário Serra dos Órgãos -
fabricao_buriche16@hotmail.com

² Médico e Professor do Curso de Graduação em Medicina - Centro Universitário Serra dos Órgãos

das eventuais sequelas deixadas pela doença.

ABSTRACT

Background: The sequelae from tuberculosis (TB) infection, a major global health problem, can lead to various complications, which may be obstructive, restrictive or mixed. **Objectives:** To evaluate the main sequelae, the possible ways of accompanying the patients and the proposals for therapeutics of such comorbidities. **Methods:** A bibliographic review based on research of database articles (Cochrane Library and PubMed), as well as the Brazilian Journal of Pulmonology and the latest World Health Organization (WHO) publication on the subject was conducted. **Results:** Studies have shown the prevalence of restrictive disorders, with cavitation, fibrosis and stenosis being the most relevant findings. Also significant are the findings of bronchiectasis and Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The main aggravating factors for the occurrence of sequelae are smoking, diabetes mellitus, co-infection HIV/TB and multidrug resistance. **Discussion:** Spirometry for pulmonary function analysis, chest X-ray and computed tomography are the main methods used to diagnose and follow up the lesions caused by the disease and its possible sequelae. Tuberculosis prevention measures are also essential instruments to combat sequelae, such as early diagnosis and treatment, fight against risk factors and health control. Therapeutic measures vary from the practice of healthy habits to the use of respiratory physiotherapy, symptomatic and surgical measures. **Conclusion:** Tuberculosis treatment is not completed after the cure has been decreed. Therefore, it is necessary to follow a care plan to better follow up the eventual sequelae left by the disease.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) continua sendo um importante problema de saúde e é uma das 10 principais causas de morte no mundo. Estima-se que 10,0 milhões (entre 9,0 e 11,1 milhões) de pessoas adoeceram com tuberculose em 2018, número relativamente estável nos últimos anos. Globalmente, houve 1,2 milhão (entre 1,1 e 1,3 milhão) de mortes por TB entre as pessoas HIV negativas em 2018 (uma redução de 27% em relação a 1,7 milhões em 2000) e 251000 mortes adicionais (variação: 223000 a 281000) entre pessoas HIV positivas (uma redução de 60% em relação a 620000 em 2000). Desde 2007, a TB tem sido a principal causa de morte de um único agente infeccioso, acima do HIV / AIDS.¹

Sequela de tuberculose pulmonar (TBP) é toda a alteração anatomo-patológica provocada pelo processo de cura da TB e que motiva posteriormente necessidade de intervenção clínico-terapêutica. É condição essencial a existência de exames bacteriológicos da expectoração (culturas) para o BK negativos.²

A pesquisa direta de Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR), a cultura e o PCR devem ser realizados pois permitem o diagnóstico diferencial com uma recaída de tuberculose que por definição tem que ter confirmação bacteriológica. Infelizmente, temos observado muitos casos de sequelas a serem incorretamente tratados com o regime de retratamento da TB e a serem considerados casos de TB recorrente.²

Em pacientes infectados pelo *M. tuberculosis*, tratados ou não tratados, pode ocorrer uma variedade de sequelas e complicações pulmonares e extrapulmonares, categorizadas da seguinte forma: lesões parenquimatosas, que incluem tuberculoma, cavidades de paredes finas, cicatrizes e destruição pulmonar em estágio terminal; ou lesões das vias aéreas, que incluem bronquiectasias, estenoses traqueobrônquicas e broncolitíase. Alterações estruturais levam a padrões obstrutivos, restritivos ou mistos de comprometimento da função pulmonar.³

Até onde sabemos, o acompanhamento de pacientes com tuberculose que completaram seu tratamento nunca foi revisado de forma abrangente na literatura.⁴ Embora se desconheça quantos sobreviventes de TBP existem hoje, quando se consideram a incidência da tuberculose e o sucesso da terapia, o número de sobreviventes de TBP parece ser substancial e crescente. A maioria desses estudos envolveu populações altamente selecionadas. Os pacientes dessas populações não representam totalmente as populações afetadas pela tuberculose. Pouco se sabe sobre a prevalência do padrão restritivo após a TB.³

OBJETIVOS

Esse estudo objetiva fazer um levantamento de dados clínicos sobre as principais sequelas deixadas pela doença, como também os principais fatores agravantes. Além disso, buscar um melhor entendimento sobre os métodos de prevenção e terapêuticas propostas para tais quadros.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica baseada no uso dos descritores Tuberculose, Sequelas, Lesão Pulmonar Crônica. São utilizadas bases de dados,

como a Cochrane Library e o PubMed, além de dados fornecidos e estudos da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, levando em consideração o fato da alta prevalência de Tuberculose Pulmonar no nosso meio. Também é utilizado nesse estudo a última atualização sobre Tuberculose da Organização Mundial da Saúde, lançada no ano de 2019. Assim, foram encontrados 9133 artigos. Utilizando-se filtros, como publicações nos últimos 10 anos e pesquisas em humanos, foram selecionadas 422 publicações, onde os principais artigos de revisão sistemática, relato de caso e estudos comparativos das áreas de Pneumologia, Infectologia e Emergência foram selecionados, chegando às 19 publicações selecionadas para confecção dessa publicação.

RESULTADOS

Perfil Epidemiológico

O conceito de que reabilitação é um componente do tratamento da tuberculose é tão antigo quanto o dos sanatórios. Em 1964, Chapman e Hollander escreveram que, com base em sua experiência com 454 pacientes com tuberculose ativa colocados em um programa de exercício físico intensivo, combinado com tratamento quimioterápico, “o conceito de exercício mínimo e repouso prolongado no leito do hospital e de um período prolongado de convalescença após a alta não mais se justifica”.⁴

Em 2006, um grupo de autores na Índia estudou prospectivamente a apresentação clínica e os preditores de desfecho em 116 pacientes com exacerbações agudas da DPOC que tiveram que ser internados em UTI e constatou que 28,4% dos mesmos já haviam tido tuberculose pulmonar. Entre esses pacientes, alguns necessitaram de ventilação mecânica invasiva e alguns morreram. Os autores concluíram que existia “uma relação intrigante” entre tabagismo, tuberculose pulmonar e DPOC “que merece ser estudada com mais profundidade”.⁴

Hassan e Al-Jahdali relataram que “além das agudas consequências clínicas, pacientes com tuberculose pulmonar podem ficar com significativas sequelas em longo prazo”, “associadas com considerável morbidade, mortalidade e gasto em saúde”, e comentaram que tanto anormalidades funcionais obstrutivas quanto restritivas estavam presentes.⁴

Shah e Reed descreveram, entre as complicações mais comuns da tuberculose, “micetomas que se desenvolvem no interior de cavidades residuais de

tuberculose, comprometimento da função pulmonar ou déficits neurológicos focais de tuberculomas”, e portanto, “os programas de saúde pública para tuberculose e os sistemas de saúde necessitam de recursos adicionais para proporcionar atendimento abrangente a tuberculose e pós-tuberculose”.⁴

Na bibliografia levantada não encontramos nenhum trabalho que relate o maior acometimento de sequela de TB em mulheres que em homens. Foi observado também o comprometimento sequelar da TB em adultos na faixa etária produtiva, o que contribui para maiores gastos governamentais, principalmente para aqueles pacientes que cursam com uma maior gravidade clínica, funcional e radiológica, provavelmente devido à descoberta e tratamento tardios da TB.⁵ Estudos no Brasil demonstraram um intervalo de tempo de 7 semanas entre o primeiro atendimento e o início do tratamento e de 10-12 semanas entre o início dos sintomas e o início do tratamento.⁶

Um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que 59% dos pacientes tratados para tuberculose posteriormente apresentaram alteração da função pulmonar. Nesse estudo, mais da metade dos pacientes tratados para TBP evoluiu com comprometimento significativo da função pulmonar. Esses dados sugerem que o comprometimento da função pulmonar após a TBP é uma importante causa de doença pulmonar crônica.³

Principais Fatores de Risco

➤ Tabagismo

O tabagismo aumenta o risco de desenvolver tuberculose em 3 a 5 vezes. A tuberculose em fumantes segue um curso disseminado mais severo, envolvimento pulmonar mais extenso e menos fechamento da cavidade. Em um estudo recente de Taiwan em uma grande amostra de 5567 pacientes com TB, observou-se que o tabagismo duplica o risco de TB recorrente.⁷

O tabagismo suprime a resposta imune inata e adaptativa com níveis reduzidos de citocinas pró-inflamatórias e imunoglobulinas circulantes e reduz a atividade de macrófagos alveolares, células dendríticas e células natural killer. Componente antigênico da parede de *Mycobacterium tuberculosis* estimula a liberação de matriz metaloproteinases (MMPs). A expressão aumentada de MMPs, linfócitos CD8, neutrófilos, interleucina 8 e via de crescimento endotelial vascular resulta em alterações observadas na DPOC. Essa complexa inter-relação tabagismo, DPOC e TB com aumento da expressão de resultados de enzimas proteolíticas,

citocinas e interleucinas no dano estrutural observado na DPOC e na TB.⁷

Em um estudo na Índia, observou-se que as sequelas radiológicas observadas mais entre fumantes podem ser devido à apresentação tardia e mais danos fisiopatológicos. Também é sugerido que houve aumento da umidade exaladana função pulmonar entre pacientes com TB expostos ao fumo. Além disso, observou-se que a fumaça modifica a resposta normal, portanto a resposta inflamatória crônica pode induzir destruição de tecidos do parênquima e prejudicar o reparo e o mecanismo de defesa normal que leva a sequelas radiológicas.⁸

➤ Diabetes Mellitus

Sabe-se que o diabetes mellitus (DM) é um importante fator predisponente no desenvolvimento de tuberculose pulmonar. É relatado que a frequência da tuberculose nos diabéticos é quatro vezes maior do que em não diabéticos.⁹

É possível que em áreas com alta prevalência de diabetes, o impacto da diabetes na tuberculose possa ser tão grande quanto o do vírus da imunodeficiência humana (HIV). No entanto, a importância geral do diabetes como fator de risco para tuberculose ainda é amplamente desconhecida, embora uma análise recente no México tenha concluído que, na população estudada, 25% do infectados pela TB eram diabéticos.⁹

➤ HIV/AIDS

Embora o HIV/AIDS e a tuberculose possam individualmente ser as principais causas de preocupação como ameaças à saúde pública independentes, a combinação das duas provou ter um impacto muito maior na progressão epidemiológica e, conseqüentemente, no impacto que tem sobre o cenário global da saúde. A infecção dupla foi denominada "dueto amaldiçoado". Pesquisas mostram que das infecções oportunistas que afetam os pacientes infectados pelo HIV, a TB é a mais comum com alto risco de mortalidade e o risco de coinfeção com TB é cerca de 20 a 37 vezes maior entre os infectados pelo HIV, de acordo com a OMS.¹⁰

A infecção pelo HIV promove a progressão da infecção recente e antiga da tuberculose para a doença ativa. Por outro lado, há também evidências convincentes de que a TB também acelera o curso da infecção pelo HIV. A tuberculose provavelmente aumenta a replicação viral, induzindo macrófagos para produzir fatores de necrose tumoral, IL-1 e IL-6.¹¹

O diagnóstico de TB em pacientes infectados pelo HIV pode ser atrasado devido à apresentação clínica atípica e envolvimento de locais inacessíveis e baixa

positividade no esfregaço de escarro. Os indivíduos infectados pelo HIV têm um risco extraordinariamente alto de desenvolver TB clínica, causa sérias preocupações, pois as implicações são mais graves.¹²

As manifestações radiográficas da tuberculose associada à SIDA dependem do nível de imunossupressão e do tempo de doença. Assim, pacientes com função celular íntegra apresentam alterações radiográficas semelhantes às do indivíduo não infectado pelo HIV. Entre pacientes com níveis graves de imunossupressão, 10% a 20% dos coinfectados apresentam radiografias normais ou demonstram achados semelhantes aos encontrados na forma primária da tuberculose, incluindo a apresentação ganglionar e o derrame pleural.¹³

A morbidade em pacientes com TB infectada pelo HIV é alta, pois também sofrem com outras infecções relacionadas ao HIV, como pneumonia, diarreia, infecções fúngicas etc.¹¹

➤ Pacientes Multidrogas resistentes

Estima-se que 3,3% dos casos novos e 20% dos casos tratados anteriormente têm TB-MDR (tuberculose multirresistente). Embora no final do tratamento, os pacientes com TB sejam curados bacteriologicamente, ficam com sequelas sintomáticas, radiológicas e fisiológicas significativas. Alterações anatômicas resultam em alterações radiográficas e funcionais. Na literatura, muitos estudos têm descrito as sequelas após o tratamento da TB. No entanto, muito poucos relatos estão disponíveis na literatura que estudaram as sequelas em pacientes com TB-MDR no final do tratamento.¹⁴

Singla R et al demonstrou que o pulmão fica com fibrose residual, cicatrização, cavitação e distorção da arquitetura pulmonar, levando à perda de volume e bronquiectasias. A TBP também envolve vias aéreas que levam ao edema, hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas, afetando o calibre das vias aéreas. Através do mecanismo da fibrose cicatricial, há também uma redução da capacidade pulmonar total. Também foi demonstrado que há um aumento significativo das limitações funcionais nos pacientes com TB-MDR submetidos a vários tratamentos em comparação aos pacientes curados no primeiro tratamento.¹⁴

Manifestações Clínicas

Uma variedade de lesões e complicações residuais podem ocorrer em casos tratados e não tratados de tuberculose pulmonar. Kim et al. descreve essas sequelas e complicações em várias categorias:¹⁶

- a) Lesões de Parênquima, que incluem tuberculoma, cavidade, cicatrização, destruição pulmonar em estágio terminal, aspergiloma e carcinoma broncogênico;
- b) Lesões das vias aéreas, como bronquiectasias, estenose traqueobrônquica e broncolitíase;
- c) Lesões Vasculares: arterite pulmonar ou brônquica e trombose, dilatação da artéria brônquica e Aneurisma de Rasmussen;
- d) Lesões Mediastinais, que incluem calcificação de linfonodos, fístula esofagomediastinal e esofagobronquial, pericardite constrictiva e mediastinite fibrosante;
- e) Lesões Pleurais, tais como empiema, fibrotórax, fístula broncopleural, calcificação pleural e pneumotórax; e
- f) Lesões na parede torácica, que incluem tuberculose de costela, espondilite tuberculosa, e malignidade associada ao empiema crônico.

Assim, o comprometimento funcional nas sequelas pós-TB pode ser secundário a mais de um desses diversos fatores morfológicos. A literatura sobre o tipo de defeito funcional nas sequelas pós-TB é igualmente heterogênea. Alguns estudos concluindo que a obstrução ao fluxo aéreo é mais comum, enquanto em outros, os defeitos restritivos e defeitos restritivos-obstrutivos (ou mistos) eram mais comuns.¹⁷

O diagnóstico tardio é muitas vezes responsável por extensas lesões bilaterais, geralmente causadas por bronquiectasias, cicatrizes, deformação do parênquima, perda do volume pulmonar e espessamento pleural, que podem evoluir para o chamado “pulmão destruído” (Figura 1).³



Figura 1. Radiografia de tórax de um homem de 39 anos de idade com história de tuberculose sensível a todas as drogas, tratada por seis meses em 2007. O paciente foi considerado curado. Mais tarde, relatou história de seis

meses de tosse, dispneia leve, mas sem febre. Excluiu-se recidiva da tuberculose; baciloscopia e cultura do escarro foram negativas. A imagem mostra cavidade gigante no lobo superior direito e algumas alterações fibróticas.³

Até 40% dos pacientes com tuberculose pós-primária têm uma resposta fibrótica acentuada, que se manifesta como atelectasia do lobo superior com retração do hilo, hiperinsuflação compensatória do lobo inferior e uma pressão mediastinal que força mudança para o pulmão fibrótico. Hatipoglu et al. observou que bronquiectasia é vista em 30 - 60% dos pacientes com tuberculose pós-primário ativo e em 71 - 86% dos pacientes com inatividade da doença na TC de alta resolução.¹⁶

O aspergiloma é geralmente um diagnóstico radiológico e é frequentemente complicação de cavidade pós-tubercular. Em uma pesquisa entre 544 pacientes com cavidades pós-tuberculosas de pelo menos 2,5 cm e escarro negativo para bacilos tuberculosos, foi relatado que 25% dos pacientes tinham presença de precipitinas séricas contra *Aspergillus*, e 11% delas apresentava evidência radiográfica de aspergiloma. Pesquisa realizado entre os sobreviventes após 3 anos, mostrou precipitinas positivas em 34% dos pacientes e radiografia de tórax positivo para aspergiloma em 17% dos sobreviventes.¹⁸

DISCUSSÃO

Avaliação Funcional

A avaliação funcional é um dos métodos fundamentais para se testar a função pulmonar. Sua importância decorre do fato de os volumes pulmonares definirem subdivisões anatômicas para a avaliação da performance. A espirometria é o teste de função pulmonar mais largamente utilizado, simples e de baixo custo, sendo os espirômetros selados à água os mais usados no laboratório pela confiabilidade nos resultados e pouca necessidade de manutenção mecânica.¹⁹

Existem divergências quanto ao distúrbio mais encontrado na sequela de TB. Alguns autores encontraram distúrbio ventilatório restritivo leve como o mais prevalente nos pacientes com doença cavitária, e nos pacientes sem cavitação, normalidade funcional. Outros encontraram maior prevalência dos distúrbios obstrutivos (68%). Um estudo que analisou uma população brasileira com doença pulmonar obstrutiva grave, encontrou 15,7% de pacientes com sequela de TB pulmonar. Outro estudo concluiu que a TB causa limitação crônica do fluxo aéreo e quando ela se repete, essa limitação se agrava.^{5,6}

Panda A. et al. observou que Testes de Função Pulmonar (TFP) alterados

foram encontrados em 77,2% dos pacientes, sendo os com defeito restritivo mais comum (39,6%), seguido dos defeitos obstrutivo-restritivo (34,7%) enquanto nos defeitos obstrutivos foram observados em apenas 2,8% dos casos. O padrão misto ou restritivo de ventilação predominante foi atribuído ao efeito duplo na ventilação e perfusão causado pelo microorganismo. Em pacientes com história de TB, as vias aéreas são estruturalmente anormais, o que leva à vasoconstrição reflexa e hipoxemia. Além disso, o microrganismo também induz diretamente arterite e trombose, prejudicando a perfusão. Pacientes com sequelas pós-TB também apresentam outras anormalidades como espessamento pleural, fibrose parenquimatosa e atelectasia que contribuem para o predomínio do padrão misto de anormalidade ao invés de obstrução pura do fluxo de ar.¹⁷

As medidas do espirômetro foram realizadas paracapacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), VEF1 / CVF, pico da taxa de fluxo expiratório e fluxo expiratório forçado de 25 a 75%. O tipo de defeito ventilatório foi classificado como normal, obstrutivo, restritivo e misto de acordo com os critérios baseados no VEF1 / CVF, e a gravidade do comprometimento da função pulmonar foi classificada de acordo com os critérios baseados no VEF1 recomendados pela Sociedade Européia Respiratória e pela Sociedade Americana Torácica. Para análise dos dados, os pacientes foram agrupados em três categorias, de acordo com os escores do VEF1, em normal (VEF1 > 80%), defeito ventilatório leve a moderado (VEF1 60-79%) e defeito moderadamente grave a muito grave (VEF1 < 60%) e as pontuações na TC foram comparadas entre esses grupos. Tanto a espirometria quanto a imagem foram realizadas dentro de dez dias uma da outra.¹⁷

Embora observado uma tendência negativa no VEF1 e na CVF com fibrose crescente, bronquiectasia, escores de nódulos, morfológico e pulmonar, a tendência não foi estatisticamente significante para a população em geral. Por outro lado, foi observada uma diferença significativa na fibrose mediana, cavitação e bronquiectasias quando comparados entre as pontuações agrupadas no VEF1 (TABELA 1). Pacientes com defeito grave (VEF1 < 60%) apresentaram aumento nas pontuações desses três achados radiológicos em comparação com pacientes com defeito leve a moderado (VEF1 entre 60% e 79%) e ventilação normal (VEF1 > 80%). A diminuição do escore morfológico (TMS) pode ser explicada pela presença variável de consolidação, nódulos e aspergilomas em pacientes e nenhuma ou marginal contribuição destas pontuações individuais para o TMS geral. Por isso, foi calculado um TMS

modificado compreendendo fibrose, cavitação e escores de bronquiectasias e aumento significativo foi observado em TMS modificado com aumento da gravidade da ventilação defeituosa. Assim, alterações fibrocavitárias e bronquiectasias foram mostrados para mostrar correlação funcional.¹⁷

TABELA 1: Escores medianos dos achados da tomografia computadorizada de acordo com a gravidade do defeito ventilatório¹⁷

Escores de TC	Ventilação Normal (FEV1>80%) (n=23)	Defeito Leve a Moderado (FEV1 60-79%) (n=22)	Defeito Grave (FEV1<60%) (n=56)	P
Fibrose	2 (0-5)	2.5 (1-6)	4 (0-6)	0.0001*
Cavitação	1 (0-2)	1 (0-3)	1.5 (0-5)	0.0018*
Bronquiectasias	1 (0-4)	2 (0-7)	3 (0-7)	0.0002*
Consolidação	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.6268
Nódulos	0 (0-4)	1 (0-3)	1 (0-5)	0.2332
Aspergiloma	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0.6860
Morfológico	10 (5-16)	9.5 (1-16)	8 (0-15)	0.1987
Pulmonar	13 (5-19)	11.5 (1-19)	10 (0-20)	0.1052
Morfológico Modificado	4 (2-9)	5.5 (3-13)	8 (5-13)	0.0001*

*P <0,05 significativo pelo teste de Kruskal-Wallis, aTMS modificado é a soma dos escores de fibrose, cavitação e bronquiectasias, TMS: escore morfológico total – Soma escores de fibrose, cavitação, bronquiectasia, consolidação, nódulos e aspergiloma, TLS: Escore pulmonar total: soma do envolvimento sensato da zona após a TB anormalidades nas sequelas, VEF1p: volume expiratório forçado previsto em 1 s, números entre parênteses indicam intervalo, CT: tomografia computadorizada, TB: tuberculose¹⁷

Di Naso F.C. et al. demonstrou que as alterações fisiopatológicas da tuberculose pulmonar encontradas em pacientes que realizaram tratamentos repetidos podem causar alterações sistêmicas através de limitações motoras impostas pelo condicionamento físico. No presente estudo, os valores obtidos na análise do índice de massa corpórea (IMC) foram menores em um grupo de pacientes do grupo que realizou múltiplos tratamentos, indicando a possibilidade de um estado de desnutrição e perda de massa muscular nestes (p = 0,004). Além disto, quando comparados com o grupo de pacientes que realizou tratamento único, houve reduções na Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}), na Pressão Expiratória Máxima (PE_{max}) e na distância percorrida no teste da caminhada dos seis minutos (TC6M). A avaliação da força dos músculos respiratórios através da medida da PI_{max} e PE_{max} é um importante indicador de gravidade e exacerbação de doenças pulmonares crônicas. No presente estudo, os valores obtidos na PI_{max} e PE_{max} do grupo de múltiplos tratamentos apresentaram reduções condizentes com as alterações funcionais apresentadas pelos pacientes.⁶

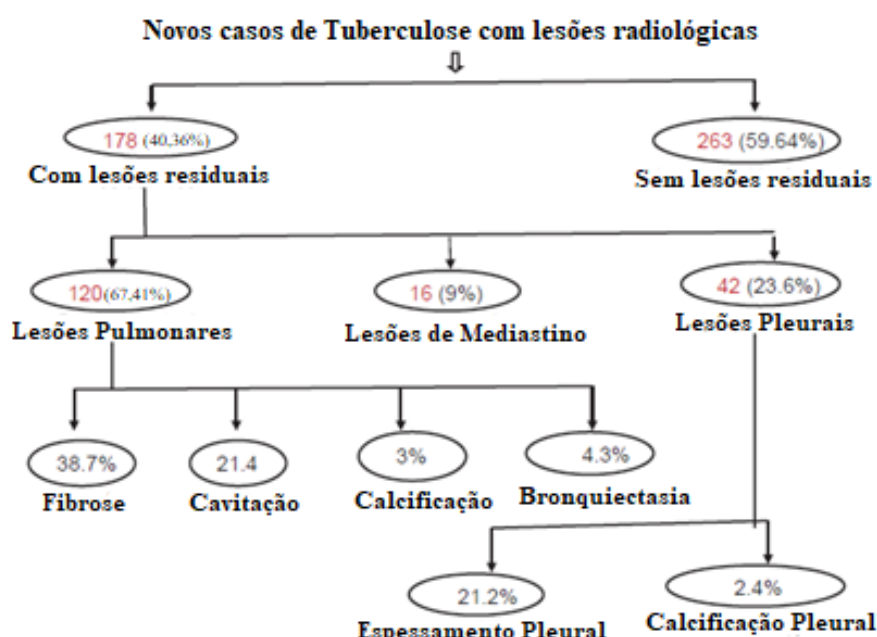
Exames de Imagem

➤ Radiografia de Tórax

A radiografia do tórax é o método de imagem de escolha na avaliação inicial e no acompanhamento da tuberculose pulmonar.¹²

Em um estudo indiano com 441 novos casos de tuberculose pulmonar, pleural e mediastinal, lesões residuais em raios-X foram observadas em 178 casos. Eles formaram 40,36% do total casos. A resolução radiológica completa foi observada em 263 casos (59,64%); 67,41% das lesões residuais eram de natureza parenquimatosa, 23,59% do total eram lesões pleurais e 8,99% eram lesões mediastinais (Figura 2).¹⁶

Figura 2: Diagrama de fluxo que descreve as conclusões do estudo de Menon B. et al.¹⁶



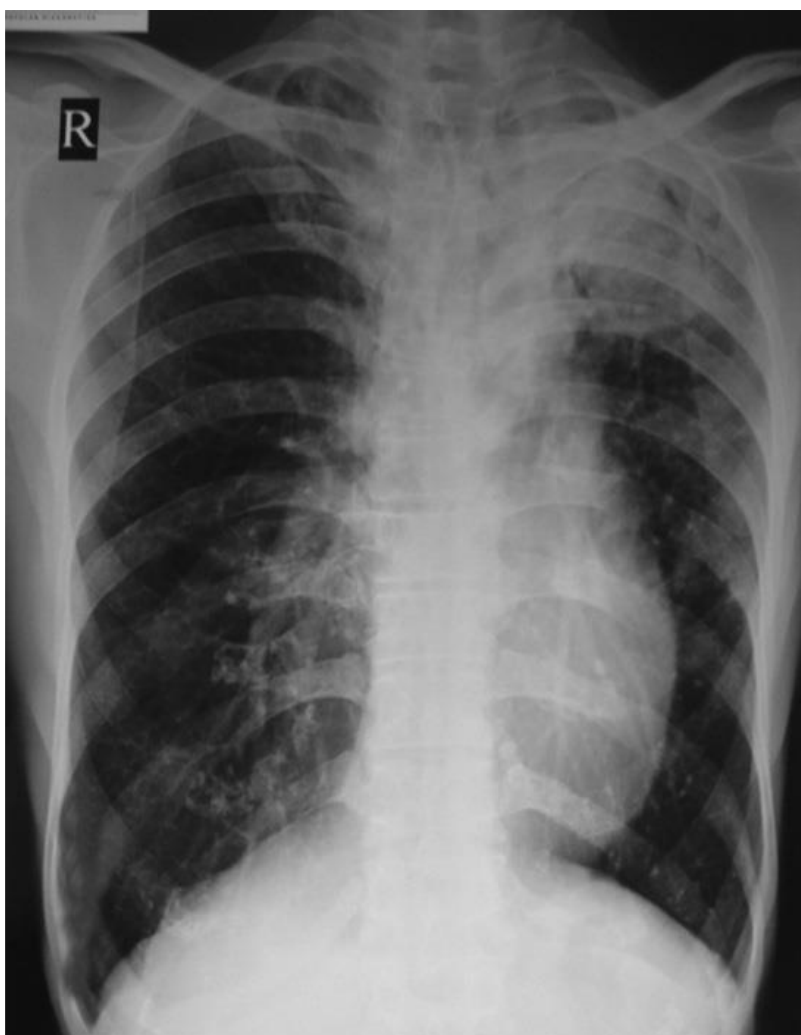
A gravidade da lesão foi classificada em radiografia de tórax, utilizando a classificação da Associação Nacional de Doenças Respiratórias dos EUA, em quatro grupos:¹⁶

- Lesão mínima;
- Moderada;
- Moderadamente avançada;
- Muito avançada.

Apesar de lesões graves no início do tratamento poderem levar a lesões graves após a conclusão, não foi o caso neste estudo. Lesões mínimas, moderadas e moderadamente avançadas, como visto antes do tratamento, não resultaram em lesões residuais no número máximo de casos. Não foram observadas lesões residuais em 58,9% dos casos após tratamento dentre os que começaram com uma

lesão mínima antes do tratamento, nenhuma lesão residual foi observada em 56,2% daqueles que começaram com uma lesão moderada e nenhuma lesão residual após o tratamento foi vista em 40,6% daqueles que começaram com uma lesão moderadamente avançada. Uma exceção foi observada na lesão avançada antes do tratamento. Nesse grupo, a proporção de uma radiografia grave foi maior que a proporção sem lesão residual; 30,8% apresentaram lesões moderadamente avançadas em comparação com 23% que formaram o grupo sem lesão residual.¹⁶

Figura 3: Radiografia de tórax mostrando a cavidade do lobo superior esquerdo com crescente¹⁸



➤ Tomografia Computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada do tórax é um recurso utilizado na suspeita clínica de tuberculose pulmonar, especialmente nos casos em que a radiografia inicial é normal, na diferenciação com outras doenças torácicas, em pacientes com SIDA ou com febre de origem desconhecida e quando há discordância entre os achados clínicos e radiográficos. Os achados tomográficos mais frequentemente encontrados

estão representados na Tabela 2.¹²

Tabela 2: Achados tomográficos na tuberculose pulmonar¹²

Sugestivos de Atividade	• Cavidades de paredes espessas • Nódulos centrolobulares de distribuição segmentar • Nódulos centrolobulares confluentes • Nódulos • Consolidações • Espessamento de paredes brônquicas • Espessamento bronquiolar • “Árvore em brotamento” • Bronquiectasias • Massas
Sugestivos de Inatividade (Sequelas)	• Cavidades de paredes finas • Bronquiectasias de tração • Estrias • Enfisema • Padrão em mosaico • Nódulos

Panda A. et al. compara em seu estudo escores de TC entre os pacientes com dispneia e aqueles sem. As pontuações medianas para anormalidades morfológicas individuais, escores morfológico e pulmonar para a população geral, grupo dispneia e não dispneia são mostrados na Tabela 3. Houve uma diferença significativa nas pontuações medianas de fibrose, bronquiectasia e nódulos entre os grupos dispneia e não dispneia. A diferença nos escores morfológico e pulmonar entre dois grupos também foi altamente significativo com $P < 0,0005$ (Tabela 3). No entanto, a pontuação morfológica máxima, mesmo em pacientes com dispneia, foi apenas 16, contra uma pontuação máxima obtida de 48. Isso é devido ao baixo escore de nódulos e ausência de consolidação e aspergillomas na população geral. O escore máximo pulmonar no grupo dispneia foi de 20 e grupo não dispneia foi de 19 contra um valor máximo pontuação de 24.¹⁷

Tabela 3: Escores medianos dos achados da tomografia computadorizada na população geral, grupo com dispneia e sem dispneia¹⁷

Escores de TC	Todos os Casos (n=101)	Dispneia Presente (n=22)	Dispneia Ausente (n=56)	P
Fibrose	3 (0-6)	4 (0-6)	2 (0-6)	0.0005*
Cavitação	1 (0-5)	1 (0-5)	1 (0-4)	0.1386
Bronquiectasias	3 (0-7)	3 (0-7)	2 (0-7)	0.0011*
Consolidação	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.1996
Nódulos	1 (0-5)	1 (0-5)	0 (0-3)	0.0108*
Aspergiloma	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.6860
Morfológico	8 (0-16)	10 (0-16)	6 (0-14)	0.0001*
Pulmonar	11 (0-20)	13 (0-20)	8 (0-19)	0.0005*

* $P < 0,05$ significativo pelo teste de soma e classificação de duas amostras de Wilcoxon. TMS: Escore morfológico total - Soma de fibrose, cavitação, bronquiectasia, consolidação, nódulos e escore de aspergiloma,

TLS: Escore total do pulmão - Soma do envolvimento da zona por alterações nas sequelas pós-TB, Números entre parênteses intervalo de indicação, CT: Tomografia computadorizada, TB: Tuberculose¹⁷

Os achados de imagem mais prevalentes no estudo foram fibrose e bronquiectasia; ambas são sequelas comuns de TB pulmonar. Além disso, esses achados radiológicos também tiveram significado clínico, pois os escores de fibrose e bronquiectasia foram significativamente diferentes em pacientes com ou sem dispneia e também mostraram correlação significativa com os graus de dispneia. Assim, o dano pulmonar morfológico contribuiu para os sintomas clínicos. O escore do nódulo também foi significativamente maior em pacientes com dispnéia do que naqueles sem dispnéia e mostrou correlação positiva significativa com os graus de dispnéia. Como os nódulos centrolobulares são considerados uma infecção ativa ou podem ser observados na doença das vias aéreas, eles podem ter contribuído para a dispnéia nesses pacientes.¹⁷

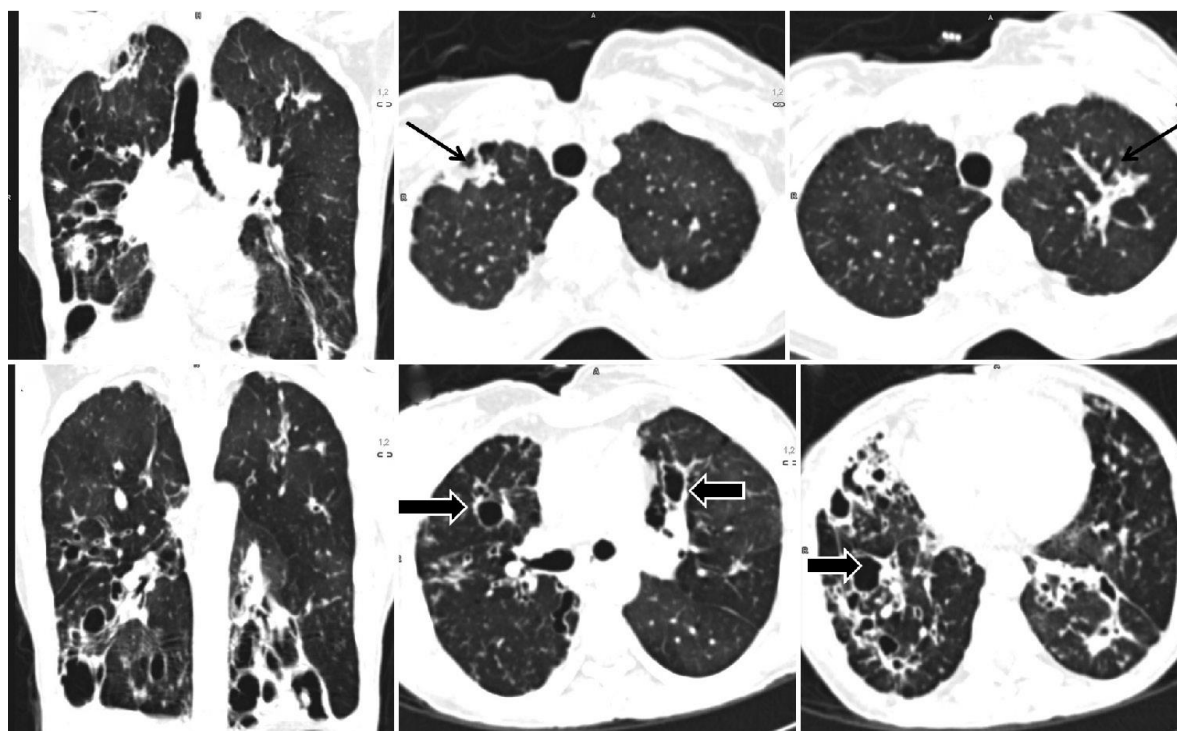


Figura 4: Pontuação para anormalidades morfológicas. Imagens de tomografia computadorizada de uma mulher de 35 anos. Imagens de tomografia computadorizada mostram fibrose na zona superior bilateral (setas pretas b e c) e alterações fibrobronquiectáticas na zona média bilateral e zona inferior (setas de bloqueio e e f). A extensão das anormalidades é mais bem avaliada nas imagens reformadas coronal (a e d).

Prevenção

Em primeiro lugar todos os métodos de prevenção da TB são, evidentemente métodos de prevenção das suas sequelas. Os mais importantes são:²

- Diagnóstico e tratamento dos casos de TB infecciosa o mais precoce possível;²

- BCG conforme esquema vacinal;²
- Luta contra o tabagismo;²
- TPI (Tratamento Preventivo com Isoniazida);²
- Terapia Antirretroviral (TARV) nas coinfeções HIV/TB: Em casos da coinfeção tuberculose/HIV, o início da TARV deve ser pautado pelo grau de imunossupressão; em situações cuja contagem de CD4 for menor que 50 células/mm³, deve-se iniciar a TARV 2 semanas após o início do tratamento antituberculose e, nas demais situações, apenas após a oitava semana de tratamento. Quando a tuberculose for diagnosticada em pacientes já em uso de TARV, pode ser necessário modificar a TARV de forma a permitir que o tratamento inclua a rifampicina, e, nessa situação, o antirretroviral de escolha é o efavirenz. A substituição da rifampicina pela rifabutina é recomendada quando é necessário utilizar um inibidor de protease associado ao ritonavir no esquema TARV. A dose de rifabutina recomendada nessa situação é de 150 mg/dia. As reações adversas mais frequentes da rifabutina são exantema (em 4%), intolerância gastrointestinal (em 3%) e neutropenia (em 2%).¹⁵
- Controle da infecção nas Unidades Sanitárias;²

Tratamento

Embora o tratamento da tuberculose seja realizado com medicamentos, eventualmente o tratamento cirúrgico ainda pode ser utilizado em casos específicos, sobretudo em casos de resistência aos medicamentos e em algumas complicações da tuberculose pulmonar. A biópsia pulmonar cirúrgica tem aplicação no diagnóstico diferencial entre tuberculose e neoplasia pulmonar. O tratamento cirúrgico está indicado principalmente na tuberculose endobrônquica, assim como nas reações adversas graves, hemoptise grave, empiema, pneumotórax e fístula broncopleural. Nas sequelas da tuberculose, as intervenções cirúrgicas podem ser necessárias nos casos de resíduo pulmonar sintomático, bola fúngica e hemoptise.¹⁵

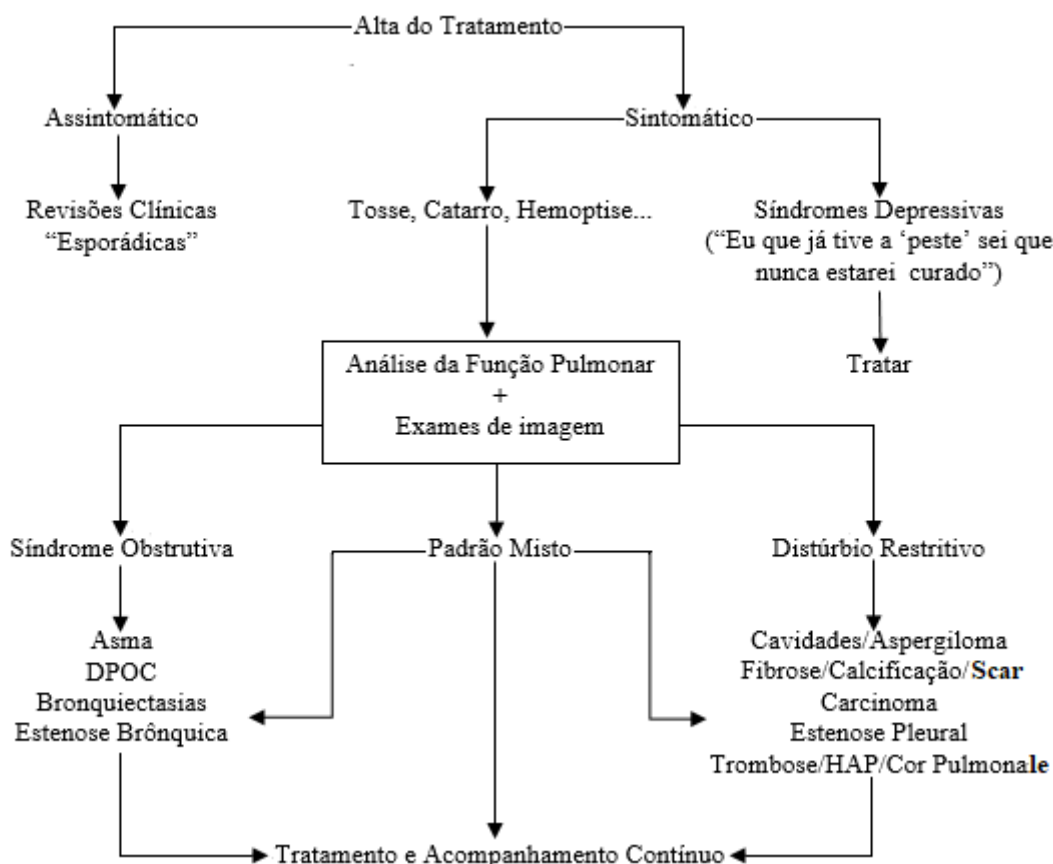
Em casos de sintomas, se recomendam broncodilatadores nas síndromes obstrutivas, antibióticos nas infecções recorrentes (a prática de antibioticoterapia preventiva mensal, rodando sempre os antibióticos, tem-se mostrado muito útil) e nos casos em que haja compromisso cardíaco - vasodilatadores e diuréticos.²

Estudos demonstram que a fisioterapia e drenagem postural diária reduziram

a probabilidade de desenvolvimento de uma série de complicações pleuropulmonares (atelectasia, pneumonia inespecífica, cavidade pleural residual pós-ressecção e fístulas brônquicas) e melhorou o estado funcional dos pacientes. Os familiares do doente devem aprender estas técnicas para ajudar os doentes na sua casa.¹⁵

Também é importante recomendar a prática de hábitos de vida saudáveis, como alimentação equilibrada, ingestão moderada de bebidas alcoólicas, ambientes sem poluição, abstenção do tabaco (ativo e passivo) e exercício regular.²

Figura 5: Seguimento diante do paciente que apresente cura após tratamento da Tuberculose visando o cuidado com possíveis sequelas.



CONCLUSÃO

Ainda são escassos os estudos sobre a temática, tendo em vista que, apesar das melhoras apresentadas em níveis de prevenção, ainda são significantes a quantidade de novos casos de Tuberculose Pulmonar, como também a demora para diagnóstico, início de tratamento e abandono do mesmo.

Assim, deve-se ter um plano de cuidado de forma multiprofissional e contínuo que possa acompanhar mais de perto os pacientes afetados por tal enfermidade, tendo em mente que se trata de uma doença crônica, e que seguindo a rotina

proposta, será possível dar ao paciente uma melhor qualidade de vida.

Importante ressaltar, que como profissionais de saúde, temos que ter a noção de que o tratamento da Tuberculose não é finalizado após ser decretada a cura da doença e que é preciso se manter o acompanhamento rotineiro do paciente para melhor avaliar a evolução das sequelas e o quanto elas afetarão a cotidiano dos acometidos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 26 out. 2019.
2. Perdigão, P. Manual Clínico de Tuberculose. 2008. Disponível em: <https://aidsfree.usaid.gov/sites/default/files/tb_mozambique_2010.pdf>. Acesso em: 05 set. 2019.
3. Chushkin, MI; Ots, ON. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 43, n. 1, p.38-43, fev. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000053>.
4. Muñoz-Torrico, M et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 42, n. 5, p.374-385, out. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000226>.
5. Ramos, LMM et al. Perfil funcional de pacientes portadores de sequela de tuberculose de um hospital universitário. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Belo Horizonte, v. 1, n. 32, p.43-47, jan. 2006.
6. Naso, FC et al. Avaliação funcional em pacientes com sequela pulmonar de tuberculose. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, [s.l.], v. 17, n. 5, p.216-221, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.06.010>
7. Jain NK. Chronic obstructive pulmonar disease and tuberculosis. *Lung India* 2017; 34:468-9.
8. Rathee D et al. Comparative study of clinico-bacterioradiological profile and treatment outcome of smokers and nonsmokers suffering from pulmonary tuberculosis. *Lung India* 2016; 33:507-11.
9. Rawat J, Sindhwani G, Biswas D. Effect of age on presentation with diabetes: Comparison of nondiabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Lung India* 2011; 28:187-90.
10. Kamath R et al. HIV-TB coinfection: Clinicoepidemiological determinants at an antiretroviral therapy center in Southern India. *Lung India* 2013; 30:302-6.
11. Bedi, RS. Management of Tuberculosis in Special Situations. *Lung India*, Patiala, v. 4, n. 22, p.138-141.
12. Bombarda, S et al. Imagem em tuberculose pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 6, n. 27, p.329-340, dez. 2001.

13. Patel AK, Thakrar SJ, Ghanchi FD. Clinical and laboratory profile of patients with TB/HIV coinfection: A case series of 50 patients. *Lung India* 2011; 28:93-6.
14. Singla R et al. Sequelae of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis at the completion of treatment. *Lung India* 2018; 35:4-8.
15. Rabahi, MF et al. Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 43, n. 6, p.472-486, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000388>.
16. Menon, B et al. Evaluation of the radiological sequelae after treatment completion in new cases of pulmonary, pleural, and mediastinal tuberculosis. *Lung India* 2015; 32:241-5.
17. Panda A et al. Correlation of chest computed tomography findings with dyspnea and lung functions in posttubercular sequelae. *Lung India* 2016; 33:592-9.
18. Vishak, KA et al. A rare case of calcified pulmonary aspergilloma. *Lung India*, [s.l.], v. 31, n. 1, p.79-81, mar. 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.125997>.
19. Jardim, JR et al. Função Pulmonar. In: Tarantino, AB. *Doenças Pulmonares*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap. 6. p. 98-99.

ÓXIDO NÍTRICO NA HIPERTENSÃO PULMONAR DO RECÉM-NASCIDO

USE OF NITRIC OXIDE IN PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN

Diego V. Barreto¹; Simone Rodrigues²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Óxido Nítrico; Hipertensão Pulmonar Persistente; Recém-nascido.
Keywords: Nitric Oxide; Persistent Pulmonary Hypertension; Newborn.

RESUMO

Introdução: A hipertensão pulmonar persistente (HPP) do recém-nascido é caracterizada pela permanência da circulação pulmonar fetal após o nascimento, ou seja, manutenção do shunt da direita para a esquerda através da derivação do canal arterial e do forame oval. **Objetivo:** Expor as evidências científicas acerca do tema em questão, no que tange sua terapia a partir do uso de óxido nítrico. **Métodos:** Revisão de literatura acerca do assunto nos últimos 20 anos, através da busca de artigos indexados no Medline, usando como critério ensaios clínicos randomizados produzidos na língua inglesa. Foram usadas como palavras chave “óxido nítrico”, “hipertensão pulmonar persistente” e “recém-nascido”, utilizando o MeSH para obter variações das palavras chave. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, dezoito estudos fizeram parte desta revisão. **Discussão:** O óxido nítrico (NO) é um vasodilatador pulmonar seletivo que revolucionou a terapêutica da hipertensão pulmonar persistente. Ele apresenta resultados de reversão da hipoxemia em aproximadamente 60-70% daqueles pacientes que utilizam tal terapia, com respostas ainda superiores naquelas crianças que apresentam essa patologia na sua forma mais grave, e em crianças de baixo peso/prematuras. Naquelas crianças que apresentam HPP leve a moderada, o uso do NO reduz drasticamente as taxas de evolução a HPP grave, com necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea. Apesar da preocupação, foi demonstrado que a longo prazo, a terapia com NO não apresenta toxicidade pulmonar. **Conclusões:** Sendo assim, é evidente que o tratamento da HPP a partir do óxido nítrico tem grande valor, apesar das suas

¹ Acadêmico do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

² Professora do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

taxas de falha entre 30-40%. Comparado às terapias convencionais, apresenta resultados muito superiores e, principalmente, sem apresentar toxicidade.

ABSTRACT

Background: Persistent pulmonary hypertension (HPP) of the newborn is characterized by the continuation of fetal pulmonary circulation after birth, that is, maintenance of right-to-left shunt through bypass of the ductus arteriosus and foramen ovale. **Objectives:** Expose the scientific evidence on the subject in question, regarding its therapy from the use of nitric oxide. **Methods:** Literature review on the subject in the last 20 years, searching for indexed articles in MEDLINE, using as criteria randomized clinical trials produced in the English language. The keywords “nitric oxide”, “persistent pulmonary hypertension” and “newborn” were used, applying MeSH to obtain variations of the keywords. After adopting the inclusion and exclusion criteria, eighteen studies were part of this review. **Discussion:** Nitric oxide (NO) is a selective pulmonary vasodilator that has revolutionized persistent pulmonary hypertension therapy. It has results of reversal of hypoxemia in approximately 60-70% of those patients who use such therapy, with even higher responses in those children who present this condition in its most severe form, as well as in low birth weight / premature children. In those children with mild to moderate PPH, the use of NO dramatically reduces the rates of evolution to severe PPH requiring extracorporeal membrane oxygenation. Despite concern, it has shown that in the long term, NO therapy has no pulmonary toxicity. **Conclusion:** Thus, it is evident that the treatment of PPH from nitric oxide is of great value, despite its failure rates of 30-40%. Compared to conventional therapies, it has much superior results and, mainly, without toxicity.

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPP) ocorre entre 0,4 e 6,8 por 1.000 nascidos vivos e está associada a alta mortalidade e morbidade. Ela é caracterizada pela hiper-reatividade da camada muscular em arteríolas pulmonares e da manutenção do shunt da direita para a esquerda através da derivação do canal arterial e do forame oval, na ausência de defeitos estruturais cardíacos.¹ Esse desvio extrapulmonar, associado com alta resistência vascular pulmonar, gera hipoxemia que geralmente é pouco responsiva a estímulos vasodilatadores de oxigênio ou mesmo farmacológicos, e pode ferir a vasculatura pulmonar, induzindo a remodelação

e tornando-a mais insensível a vasodilatadores.²

A hipoxemia sustentada, com pressões elevadas do ventilador e maiores volumes necessários para o tratamento, pode levar a uma maior lesão pulmonar e disfunção miocárdica. Esses eventos podem levar à morte, que é um desfecho mais comum em países sem acesso à oxigenação por membrana extracorpórea, em que a mortalidade desta síndrome é entre 10 e 40%.²

Existem vários mecanismos potenciais que causam HPP em recém-nascidos. A síndrome de aspiração de mecônio, sepse, disfunção ventricular, hipoxemia fetal e acidose, são exemplos que podem aumentar a resistência vascular pulmonar e resultar em HPP, com uma resposta ainda mais complicada ao tratamento³

O objetivo principal da terapia para a HPP é que ocorra uma vasodilatação pulmonar seletiva. Dentre as opções terapêuticas, o óxido nítrico se mantém como a pedra angular.⁴ Devido à não seletividade pulmonar de vasodilatadores administrados por via intravenosa, esses levam a muitos efeitos colaterais, o que fez do uso do óxido nítrico inalatório uma revolução no tratamento da HPP, já que é um vasodilatador pulmonar seletivo.⁵

É possível que a terapia, principalmente iniciada precocemente, possa interromper a progressão de uma HPP leve/moderada a uma HPP grave. A oxigenação aprimorada pelo NO pode permitir um desmame mais rápido do suporte respiratório, e, assim, reduzir a lesão pulmonar induzida pelo ventilador e a toxicidade do oxigênio. Por outro lado, pacientes com HPP não grave, por ter um grau apenas moderado de vasoconstrição pulmonar, podem ter uma melhora na oxigenação menor do que aquela que é observada em pacientes com HPP grave.⁶

A eficácia do óxido nítrico inalado na melhora da oxigenação e na redução da necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea em pacientes com HPP grave está bem estabelecida, sendo importante seu início precoce, já que mesmo após a evolução do tratamento nos últimos anos, a mortalidade de recém-nascidos com HPP ainda se mantém entre 10% e 20%.^{6,7}

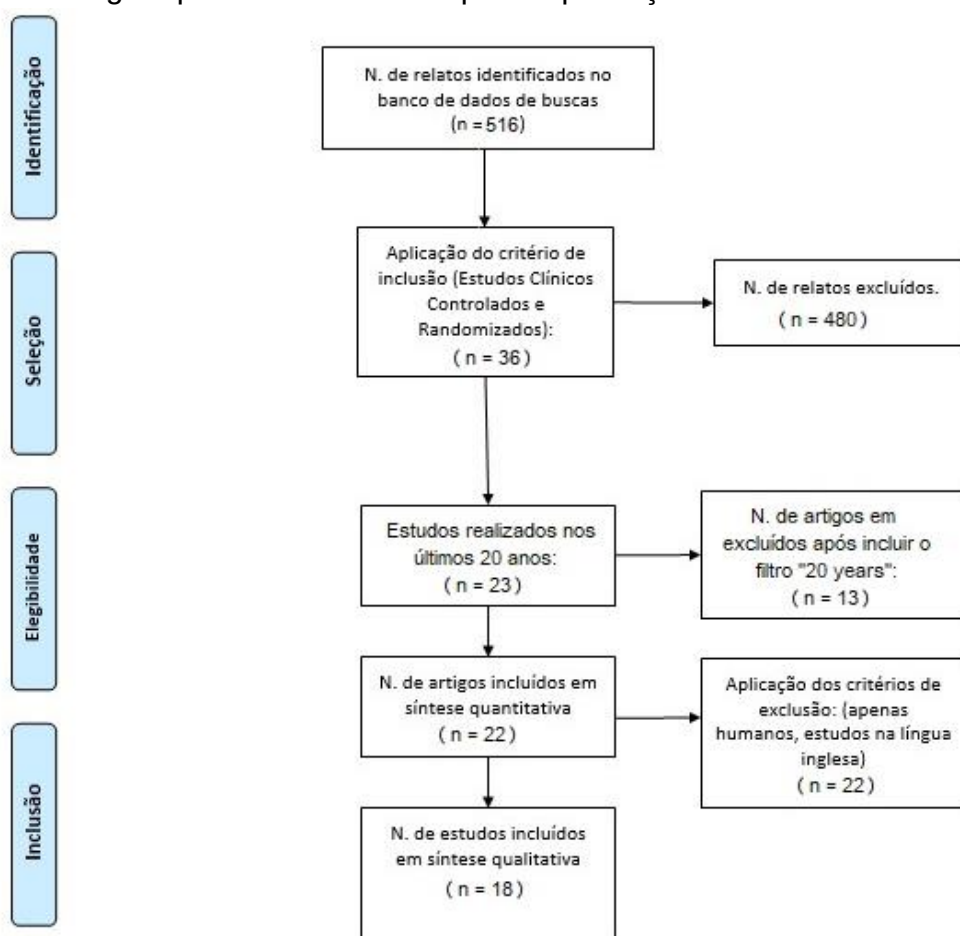
OBJETIVO

Expor as evidências científicas acerca da patologia em questão, no que tange seu tratamento a partir do uso do óxido nítrico.

MÉTODOS

Foram incluídos nessa revisão, estudos publicados originalmente na língua inglesa na base de dados MEDLINE (National Library of Medicine) entre novembro de 1999 e abril de 2016. Para busca dos artigos científicos foi empregada a seguinte frase de pesquisa: (“Nitric Oxide” OR “Nitrogen Monoxide” OR “Mononitrogen Monoxide”) AND (“Persistent Fetal Circulation Syndrome” OR “Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn” OR “Misalignment of the Pulmonary Vessels” OR “Familial Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn” OR PPHN) encontrando 516 artigos. Com o objetivo de selecionar os estudos de maior evidencia científica, utilizou-se para a revisão bibliográfica, somente ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) sendo excluídos 489 artigos. Para melhor análise acerca do tema foram selecionados os seguintes filtros “20 years”, “English” e “Humans” obtendo a partir dessa seleção 23 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, restando 18 artigos que foram utilizados para a produção do trabalho.



DISCUSSÃO

Nos últimos anos, o óxido nítrico inalado, tem sido relatado como um vasodilatador pulmonar seletivo eficaz para o tratamento da HPP⁸. Seus resultados na terapia da HPP envolvem a melhora da p_{aO_2} arterial e a progressão da HPP à sua forma grave.⁶ Além disso, há elevada redução na necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea.⁹

Em pacientes que estão em tratamento com óxido nítrico inalado, uma abstinência aguda induz a uma rápida diminuição da pressão parcial de oxigênio e um aumento na pressão arterial pulmonar média. Após 10 minutos, a reinstituição do óxido nítrico (10ppm), resulta em uma rápida reversão dessas alterações para valores semelhantes aos anteriores à retirada, mostrando que a retirada da terapia induz a uma hipoxemia nos pacientes.¹⁰

N. Yamaguchi et al. 2001 mostrou que a resposta ao óxido nítrico inalado se mostra ainda mais eficaz em crianças nascidas com baixo peso (< 2500g). De 29 bebês com baixo peso, todos tiveram boa resposta, sendo que 23 desses (79%) tiveram resposta precoce. Nesse mesmo estudo, de 39 crianças nascidas à termo, 26 (67%) tiveram boas respostas a terapia com óxido nítrico e não evoluíram a HPP grave ou necessitaram de oxigenação por membrana extracorpórea. Observa-se, então, que a eficácia do NOi é ainda maior em crianças que já nascem com o agravante da prematuridade ou baixo peso (Tabela 1).¹¹

Tabela 1 - Resposta à terapia de inalação de óxido nítrico de acordo com o peso ao nascer

Peso ao nascer	Boa resposta		Resposta pobre
	Precoce	Tardia	
Pré-termo	23	6	0
Termo completo	20	6	13

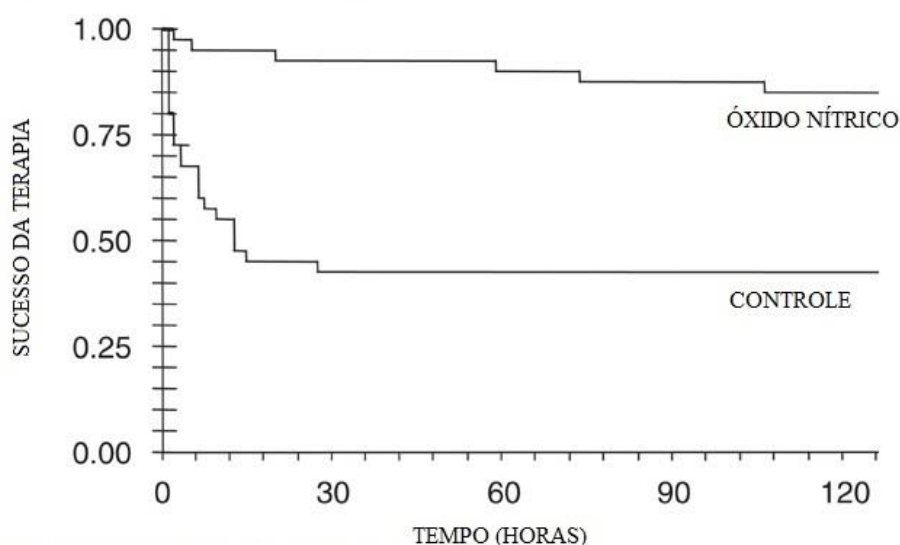
*Bebês prematuros pesavam menos de 2.500 g ao nascer; nascidos a termo pesavam mais de 2.500 g ao nascer.

Fonte: Yamaguchi N, Togari H, Takase M, et al.¹¹

Nesse estudo foi definido como boa resposta, o aumento na PaO_2 de mais de 20 mmHg, com a administração de 20 p.p.m. de óxido nítrico em 30 minutos. Dos bebês que tiveram má resposta, muitos não tiveram apenas a hipertensão pulmonar, mas também outros fatores patológicos mistos que levavam a hipoxemia, tais como doença vascular intersticial, alveolar e/ou outras doenças das vias aéreas.¹¹

Visto que a melhora da oxigenação após a terapia com óxido nítrico ocorre de forma mais intensa em pacientes considerados graves, quando comparado a casos leves/moderados, pacientes com HPP moderados foram avaliados com intuito de analisar se há relevância no tratamento destes ou se os resultados só tem grande relevância em casos de maior gravidade. Oitenta pacientes foram distribuídos em dois grupos: um fazendo uso de terapia convencional e outro, óxido nítrico. O desfecho de falha no tratamento com progressão para hipertensão pulmonar grave, foi definida como um Gradiente de Oxigênio Alveolar-Arterial ($AaDO_2$) persistente > 600 Torr. Um total de 23 dos 40 pacientes controle (57,55%) falhou na terapia padrão, em comparação a apenas seis dos 40 pacientes tratados com NO_i (15%), demonstrando que, apesar da terapia com NO apresentar melhores resultados em casos graves, também há efetividade em casos não graves, prevenindo a evolução para a HPP grave ou à necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea. As respostas máximas na paO_2 ocorreram em uma concentração média de NO de 33ppm, sendo que essa resposta máxima variou de 10ppm (12 pacientes) a 70ppm (um paciente), com respostas máximas atingidas dentro de três horas após a entrada no estudo, para a maioria dos pacientes. A melhora da paO_2 arterial foi sustentada com $AaDO_2$ consistentemente menor em pacientes tratados com NO em comparação aos pacientes controle. A duração média da terapia com NO foi de 96 horas nesse estudo e podemos observar na Figura 1 que todas as falhas no grupo controle ocorreram nas primeiras 36 horas, ao passo que, no grupo de intervenção ocorreram falhas mais tardias (até 95 horas).⁶

Figura 1: Taxas de sucesso entre os grupos NO_i e controle em 120 horas



Há uma diferença de 44% no sucesso das terapias entre os grupos às 120 horas.

Fonte: Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, et al.⁶

Apesar de as taxas de má resposta variarem de acordo com cada estudo - ela se mantém por volta de 30-40% - é consenso de que seus efeitos são relevantes, mesmo naqueles que dependem de necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).¹² H Christou et al. 2000 realizou um estudo que mostrou que em pacientes que evoluíram mal à terapia com NOi, o desfecho de morte após ECMO não ocorreu em nenhum dos pacientes. Já no grupo controle desse mesmo estudo, em pacientes que não passaram pela terapia com NOi e necessitaram de ECMO, o desfecho morte ocorreu em 9% destes. As taxas de mortalidade, no entanto, foram semelhantes entre os grupos, sendo de 9,5% naqueles que utilizaram NOi e 5% no grupo controle. As mortes no grupo que fez uso da terapia com NOi foram causadas por insuficiência renal e depressão perinatal grave, sendo que todos esses morreram antes de necessitarem de ECMO. Já as mortes do grupo controle ocorreram, em média, após 8 dias de ECMO, por conta de insuficiência respiratória.¹³

Em recém-nascidos com HPP, inicialmente deve ser realizado suporte ventilatório, com alvos a uma SatO_2 , PaO_2 e PaCO_2 adequados, visto que o oxigênio é um vasodilatador pulmonar. Se ainda assim a oxigenação se manter inadequada, são realizadas terapias de resgate, como o NO inalado. No entanto, a ventilação mecânica por si só, pode levar ou potencializar lesões pulmonares e predispor a doenças pulmonares crônicas, e altas pressões médias nas vias aéreas também podem diminuir o fluxo sanguíneo pulmonar e o débito cardíaco. É possível que com a administração mais precoce de NO inalado em recém-nascidos com troca gasosa anormal, e não mais tarde como terapia de resgate, acelere a transição da circulação da fisiologia fetal para neonatal, melhorando a oxigenação. Por sua vez, isso pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica e sua morbidade associada.¹⁴

Na tentativa de buscar respostas a respeito da falha da terapia em aproximadamente 30-40%, A. Gonzalez et al. 2010 partindo da hipótese que essa má resposta se deveria a demora no início da terapia, instituiu dois grupos de 28 crianças com HPP. Em um deles, foi realizada a terapia convencional com ventilação mecânica e outro com terapia precoce com NO, sendo que caso houvesse deterioração clínica no primeiro grupo, este passaria a receber a terapia com NO. Dentro do grupo de intervenção, mesmo com início precoce da terapia com NO, 7 tiveram deterioração clínica, o que representa 25% do total, pouco abaixo da média de maioria dos estudos (30-40%), mas ainda assim, permanecendo uma porcentagem elevada de crianças com má resposta. No entanto, ainda é de se valorizar que, em relação ao grupo de

controle, há uma diferença significativa, sendo que neste 17 dos 28 bebês tiveram deterioração clínica. Dos 17, seis receberam terapia com NO com sucesso, outros nove responderam à ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV), bem como outros seis do grupo de intervenção. Houve duas mortes no grupo de controle e uma no grupo de intervenção, reforçando a ideia de que mesmo melhorando a oxigenação, a terapia com óxido nítrico inalado não leva a uma diminuição significativa na mortalidade, que nesse caso ficou em 7% no grupo controle e 3,5% no grupo de intervenção.¹⁵

A terapia com óxido nítrico inalado se mostra eficaz, também, quando a hipertensão pulmonar persistente surge como uma complicação de Síndrome de Aspiração Meconial (SAM). Em pacientes com esse quadro, observa-se que, na maior parte dos casos, 30 minutos após a administração de NO, pode haver uma melhora visível na oxigenação, manifestada por um aumento na PaO_2 . Nesse e na maioria dos estudos realizados e analisados para a produção desse trabalho, a dose inicial é de 20 p.p.m de NO. Nesse caso foi feito inicialmente a administração de surfactante e em seguida administrado o NOi. No entanto, há casos que com a mesma terapia, esse aumento na PaO_2 pode ocorrer apenas após 60 minutos, e em alguns casos isolados somente após 24 horas, sem que a causa dessa resposta tardia fosse descoberta. Ao avaliar o desfecho morte nesse estudo em que foi utilizada a terapia com NO após uma HPP como complicação de SAM, semelhante a outros estudos, J. Gadzinowski et al. 2008 demonstrou que a mortalidade não se mostrou significativamente menor. No entanto, o que se observa, é que as mortes que ocorrem em grupos eleitos à terapia com NO, são em sua minoria resultantes de patologias pulmonares, diferentemente dos grupos controle, que fazem terapia convencional com ventilação mecânica ou terapias alternativas.¹⁶

Foram encontrados na presente revisão, dois trabalhos desenvolvidos visando demonstrar o desenvolvimento neurológico e outros dados, a médio/longo prazo, em crianças que foram tratadas para HPP com óxido nítrico, em comparação a crianças que fizeram a terapia convencional.^{17,18}

O primeiro deles analisou, depois de um ano, os resultados relacionados ao desenvolvimento neurológico, sobrevivência, variáveis de crescimento (peso, altura e perímetro cefálico), além do número de hospitalizações. Não houve diferenças na sobrevivência, lesão neurológica aguda e displasia broncopulmonar entre os grupos de intervenção e controle. A diferença mais significativa que foi observada nesse

estudo foi quanto à melhora sustentada da oxigenação no grupo de intervenção, com reduzida taxa de necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea. 19% tiveram anomalias neurológicas, incluindo paralisia cerebral, porém, também com taxas semelhantes entre os grupos. A mesma porcentagem na população geral do estudo apresentou déficit auditivo. As taxas de reospitalização por problemas respiratórios ficaram por volta dos 25% nos dois grupos. Não foi demonstrado toxicidade respiratória a longo prazo naqueles que fizeram uso de NO como terapia, apesar de preocupações anteriores ao estudo. Nenhuma das terapias realizadas demonstrou efeitos negativos sobre os padrões de crescimento no primeiro ano de vida. Um importante dado encontrado, foi que nos casos de HPP mais grave, houve maior incidência de problemas relacionados a perda auditiva, comparado aos casos menos graves.¹⁷

Já no segundo trabalho, foram analisados resultados entre 1 e 4 anos de idade para as crianças que fizeram uso de terapia com NO e para aquelas que passaram pela terapia convencional. Foram observadas taxas semelhantes ao primeiro estudo quanto a problemas pulmonares, neurológicos, resultados neurosensitivos e taxas de reospitalização. 65% dos pais relataram que os filhos não têm qualquer morbidade, 27% relataram readmissão hospitalar e a taxa de problemas comportamentais significativos foi de 26%. Foi também observado nesse estudo, mesmo não sendo o viés do mesmo, já que objetivava resultados a longo prazo, que houve redução na hipoxemia pós-natal e queda na taxa de necessidade de ECMO. Confirmando o que foi relatado no primeiro estudo, 18% da população desse estudo apresentou déficit auditivo ou problemas de fala. Um dado significativo apresentado foi que no grupo controle, 40% apresentavam problemas comportamentais, enquanto essa taxa foi de 14% no grupo de intervenção.

Por fim, é importante mencionarmos as possíveis complicações encontradas após a terapia de inalação de NO. A maioria do óxido nítrico inalado vai reagir com a hemoglobina do sangue, o que leva à produção de metemoglobina, sendo então essa produção um efeito colateral potencial desse tratamento. As manifestações clínicas da metemoglobinemia tem como substrato a hipóxia tecidual, sendo a principal característica a cianose central, que não responde à oxigenoterapia, diminuindo a oferta de oxigênio aos tecidos.¹¹

Em um dos estudos avaliados, dois de sessenta e dois pacientes que foram submetidos à terapia, apresentaram um aumento nos níveis metemoglobina de 7,5 e

6,4%.¹¹ Outro estudo com o viés de avaliar o mesmo efeito colateral, também teve dois indivíduos que apresentaram níveis de metemoglobina acima de 5%, porém com doses de 80 p.p.m.. Em ambos os estudos, demonstrou-se que, ao serem reduzidas as concentrações do NO, esses níveis de metemoglobina eram reduzidos, não sendo encontrados pacientes afetados com doses abaixo de 40 p.p.m..^{11,13}. A média de aumento nos níveis de metemoglobina em pacientes submetidos à terapia com óxido nítrico, fica por volta de 1,45%, o que não leva a uma sintomatologia.⁶ É importante frisar que foi observado que os níveis foram maiores, de acordo com a concentração do NO que foi ofertada, podendo essa média aumentar a medida que doses mais elevadas são utilizadas.^{6,11,13}

É demonstrado na literatura que o NO inalado prolonga moderadamente o tempo de sangramento em animais e adultos, devido à interferência de plaquetas e funções de agregação, o que poderia contribuir para distúrbios hemorrágicos em tais bebês. Além disso, a inalação de óxido nítrico, especialmente em prematuros, leva a uma rápida diminuição na resistência vascular pulmonar e aumento da derivação da esquerda para a direita a partir do canal arterial, o que pode levar a aumentos acentuados do fluxo sanguíneo pulmonar e a hemorragia pulmonar letal. Seguindo essas teorias, 6% dos lactentes de um estudo realizado no Japão, tiveram distúrbios hemorrágicos. Desses, 75% tiveram complicações intracranianas e 25% hemorragia pulmonar. Porém, é importante salientar que não ficou claro se o NO estava diretamente relacionado ao início ou à extensão dessas hemorragias, já que nenhum dos bebês possuía informações detalhadas a respeito de achados ultrassonográficos ou laboratoriais de coagulação sanguínea antes ou durante a inalação de NO.¹¹ Outro estudo com população semelhante não demonstrou incidência aumentada de hemorragia de qualquer local com o uso do NO inalado.⁶

Outro potencial efeito tóxico da terapia com NO inalado foi o aumento da produção de NO₂. O óxido nítrico reage com o oxigênio, formando esse gás que é conhecido por danificar o epitélio pulmonar e, além disso, é um fator predisponente de edema pulmonar. 6,4% dos pacientes apresentaram concentrações de NO₂ acima de uma ppm. No entanto, assim como foi observado com a metemoglobina, esses níveis de NO₂ rapidamente foram reduzidos à normalidade após redução da dose do NO.¹¹

Apesar das preocupações devido a essas possíveis complicações, foi demonstrado que, a longo prazo, não houve uma toxicidade pulmonar devido à

terapia com NO.¹³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se após essa revisão que a terapia com óxido nítrico inalado em pacientes com hipertensão pulmonar persistente propicia uma grande melhora na paO_2 arterial e impede a progressão a HPP grave, bem como reduz a necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea.

Ele demonstra mais ainda sua importância ao apresentar resultados superiores quando essa patologia ocorre em bebês prematuros, com taxas de resposta precoce de mais de 10% em relação a bebês a termo. Isso é um fator positivo, visto que bebês prematuros muitas vezes já são acompanhados de outras comorbidades, e o óxido nítrico leva então a uma redução da morbidade nesses indivíduos.

Acompanhando o que ocorre com prematuros, a resposta à terapia com NO é ainda maior naqueles que possuem HPP grave. No entanto, seus resultados são bastante significativos também quando há presença de HPP moderada, comparada a terapia convencional com ventilação mecânica. A diferença na taxa de sucesso entre as duas terapias chega a quase 50%, com respostas máximas em aproximadamente 3 horas de terapia.

Mesmo em pacientes que evoluem mal após a terapia com NO, necessitando de ECMO, as taxas de mortalidade naqueles que antes da terapia de resgate fizeram uso de NO chegam a ser nulas em certos estudos, enquanto naqueles que fizeram terapia convencional, essa taxa após a ECMO chega a aproximadamente 10%. Por mais que haja essa disparidade, ao observar o contexto geral, as taxas de mortalidade, no entanto, são semelhantes, por volta de 5%, ocorrendo por causas distintas entre os dois grupos: naqueles eleitos à terapia com NO, a minoria das mortes ocorre por patologias pulmonares, diferentemente dos grupos controle.

Apesar do sucesso evidente dessa terapia, as taxas de falha se mantêm por volta de 30-40% e mesmo depois de tentativas de buscar respostas a respeito dessas taxas, não está bem claro na literatura sua causa. Estudos foram realizados para avaliar se o início precoce da terapia reduziria drasticamente essa taxa, porém, ainda assim, ela se mantém por volta de 25%.

Quanto ao desenvolvimento físico, neurológico e psicomotor, não houve diferenças significativas entre crianças tratadas com NO e com a terapia

convencional.

Por fim, quanto aos efeitos adversos, há evidências na literatura de que o óxido nítrico pode levar a hemorragias devido a disfunções plaquetárias. Porém, não ficou confirmado que os casos de hemorragia (pulmonar e intracranianas) foram realmente causados diretamente pelo óxido nítrico. Além disso, demonstrou-se que pode haver elevações nos níveis de metemoglobina e de dióxido de nitrogênio (NO₂) em paciente tratados com óxido nítrico. Porém, essas elevações se mostraram dose-dependentes, voltando à normalidade após redução na concentração do NO. A longo prazo, não foi demonstrada toxicidade pulmonar.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, et al. The use of sildenafil in persistente pulmonar hypertension of the newborn. *Am J Perinatol* 2010; 27(3): 225-30.
2. Giaccone A, Zuppa AF, Sood B, et al. Milrinone Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Am J Perinatol*. 2017; 34(8):749-758.
3. Lakshminrusimha S, Shankaran S, Laptook A, et al. Pulmonary Hypertension Associated with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy-Background Characteristics and Comorbidities. *J Pediatr*. 2018; 196:45-51.
4. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, et al. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr*. 2016; 177: 90-96.
5. Sood BG, Keszler M, Garg M, et al. Inhaled PGE1 in neonates with hypoxemic respiratory failure: two pilot feasibility randomized clinical trials. *Trials*. 2014; 15: 486.
6. Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. *J Perinatol*. 2003; 23 (2): 98-103.
7. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006; 117 (4): 1077-83.
8. Boo NY1, Rohana J, Yong SC, et al. Inhaled nitric oxide and intravenous magnesium sulphate for treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Singapore Med J*. 2010; 51 (2).
9. Fraisse A, Geva T, Gaudart J, et al. Doppler echocardiographic predictors of outcome in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Cardiol Young*. 2004; 14 (3): 277-83.
10. Tworetzky W, Bristow J, Moore P, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with

persistent pulmonary hypertension. *Lancet* 2001; 357 (9250): 118-20.

11. Yamaguchi N, Togari H, Takase M, et al. A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonates in Japan. *Pediatr Int.* 2001; 43 (1): 20-5.
12. Al Omar S, Salama H, Al Hail M, et al. Effect of early adjunctive use of oral sildenafil and inhaled nitric oxide on the outcome of pulmonary hypertension in newborn infants. A feasibility study. *J Perinatal Neonatal Med.* 2016; 9 (3): 251-9.
13. Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, et al. Inhaled nitric oxide increases the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med.* 2000; 28 (11): 3722-7.
14. Ambalavanan N, El-Ferzli GT, Roane C, et al. Nitric oxide administration using an oxygen extractor: a pilot study. *PLoS One.* 2009; 4 (2).
15. Gonzalez A, Fabres J, D'Apremont I, et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol* 2010; 30 (6): 420-4.
16. Gadzinowski J, Kowalska K, Vidyasagar D. Treatment of MAS with PPHN using combined therapy: SLL, bolus surfactant and iNO. *J Perinatol.* 2008; 28 Suppl 3: S56-66.
17. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, et al. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr.* 2002; 140 (3): 306-10.
18. Ellington M Jr, O'Reilly D, Allred EN, et al. Child health status, neurodevelopmental outcome, and parental satisfaction in a randomized controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2001; 107 (6): 1351-6.

DIETA COMO TRATAMENTO PRIMÁRIO DA DIABETES MELLITUS

INFLUENCE OF DIET AS A PRIMARY TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

André de O. Andrade¹; Agnes B. dos Santos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Diabetes mellitus Tipo 2, diabetes mellitus, modificações no estilo de vida, carga glicêmica, dieta, nutrição.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, lifestyle modifications, diabetes mellitus, Glycemic load, diet, Nutrition.

RESUMO

Introdução: a diabetes é uma doença causada por fatores genéticos e por hábitos de vida não saudáveis que está crescendo constantemente e atinge milhares de pessoas no mundo. Visto que, parte das causas dessa doença são reversíveis, é possível que, com uma mudança na alimentação e com a implementação de atividade física na rotina dessas pessoas, a diabetes seja prevenida e tratada com sucesso.⁴

Objetivo: relacionar a alimentação saudável como tratamento primário eficiente para a diabetes mellitus. **Método:** revisão bibliográfica realizada pela análise de artigos encontrados em bancos de dados como, PubMed, Google acadêmico, SciELO e nos sites do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Discussão:** a diabetes mellitus é uma doença que atinge milhões de pessoas e possui como causas principais a má alimentação, o sedentarismo e a obesidade, deixando clara a necessidade de intervenção nesses fatores. Dessa forma, a alimentação é indicada como mais importante forma de tratamento para a diabetes, visando o controle metabólico. **Conclusão:** o paciente deve mudar seu estilo de vida, começando pela alimentação, para isso, é importante o auxílio de profissional da saúde e compreender as exigências do tratamento para o autogerenciamento.

ABSTRACT

Background: Diabetes is a disease caused by genetic factors and unhealthy living habits that is constantly growing and affects thousands of people worldwide. Since, part of the causes of this disease are reversible, it is possible that, with a change in

¹ Aluno do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. andresante@gmail.com.

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO.

diet and the implementation of physical activity in the routine of these people, diabetes is prevented and treated successfully.⁴ **Objectives:** To relate healthy eating as an efficient primary treatment for diabetes mellitus. **Methods:** bibliographic review performed by analyzing articles found in databases such as PubMed, Google Scholar, SciELO and the websites of the Ministry of Health and the Brazilian Society of Diabetes. **Discussion:** Diabetes mellitus is a disease that affects millions of people and its main causes are poor diet, physical inactivity and obesity, making clear the need for intervention in these factors. Thus, diet is indicated as the most important form of treatment for diabetes, aiming at metabolic control. **Conclusion:** the patient must change their lifestyle, starting with food, for this, it is important to help health professionals and understand the treatment requirements for self-management.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é uma doença que não tem cura caracterizada pelo aumento de glicose sanguínea, que possui múltiplos fatores de risco tanto genéticos quanto ambientais como a obesidade e o sedentarismo, por exemplo.

Existem vários tipos de diabetes, mas os principais são os tipos 1 e 2. A diabetes mellitus do tipo um é resultado de um mecanismo autoimune que destrói as células produtoras de insulina, ao passo que, o tipo 2 é consequência, principalmente, da resistência à insulina e da deficiência na produção desse hormônio.

Hodiernamente, com a correria exigida pela rotina, muitas pessoas não se preocupam o suficiente com a alimentação adequada, que geralmente é proveniente de produtos ultraprocessados de fácil preparo ou com a realização de atividades físicas, provocando um crescimento no número de indivíduos com sobrepeso ou obesidade, que são causas comuns de diversas doenças, uma delas é a diabetes mellitus que, segundo dados apresentados pela sociedade brasileira de diabetes, cresce constantemente, afetando a saúde de milhares de pessoas.

Dito isso, é importante destacar que a alimentação é de importância primária na prevenção, no retardo do aparecimento da doença e em seu tratamento, o tratamento medicamentoso é sugerido de forma secundária. Esse tratamento exige uma mudança no estilo de vida que pode ser direcionada e auxiliada por profissionais da saúde. É um tratamento acessível e eficaz, que quando feito de maneira adequada pode prevenir as complicações da diabetes.

Por isso, justifica-se a relevância dessa revisão bibliográfica que visa informar

e capacitar sobre a importância das modificações alimentares que podem ser empregadas como tratamento primário da diabetes, ponderando sobre a necessidade ou não do uso de medicamentos.

OBJETIVO GERAL

Apresentar a relação de hábitos alimentares saudáveis como um tratamento primário eficaz para a diabetes mellitus e suas complicações.

Objetivos Específicos

Compreender a importância de uma orientação nutricional acompanhada por um profissional da saúde.

Identificar os fatores de risco para diabetes que podem ser modificados pela adaptação a um estilo de vida saudável.

Apresentar o plano alimentar recomendado para o paciente com diabetes mellitus para uma alimentação saudável e equilibrada.

MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica realizada analisando estudos encontrados a partir de buscas em bancos de dados virtuais, tais como PubMed, SciELO, Google Acadêmico, além de buscas no site do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Diabetes, com objetivo de encontrar informações sobre a relação da alimentação saudável e o tratamento da diabetes mellitus. Foram encontrados artigos em inglês e português, datados entre 2003 e 2019.

A princípio, as buscas realizadas a partir dos seguintes descritores: diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus, modificações no estilo de vida, controle glicêmico, dieta e nutrição, apresentaram cerca de 444 artigos, foram excluídos os artigos que não se relacionavam com o assunto e que não possuíam um rigor científico, dessa forma, pelo critério de especificidade foram escolhidos artigos que mais se relacionavam com o tema, sobrando 25 que foram analisados e, por fim, foram selecionados os mais recentes e mais se relacionaram com o tema, sobrando 19 artigos para compor essa revisão.

DISCUSSÃO

Definição

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica endócrino-metabólica, que devido a defeitos na secreção ou na ação da insulina causa elevação da glicose no

sangue. A diabetes mellitus é uma doença multifatorial que a longo prazo pode evoluir com complicações agudas e crônicas além de promover lesões em órgãos-alvo¹

Existem dois tipos principais de diabetes mellitus, a tipo 1, que é mais predominante em crianças, adolescentes e adultos jovens e caracteriza-se por um mecanismo autoimune onde há destruição das células beta das ilhotas pancreáticas, consequentemente a produção de insulina torna-se ineficiente; enquanto a tipo 2, é um efeito da interação genética com fatores ambientais como ganho de peso, inatividade física e maus hábitos alimentares, esta é mais frequente em adultos e possui dois fatores determinantes que são: a resistência à insulina e à deficiência de secreção pelas células beta.^{2, 3}

A insulina é um hormônio secretado pelo pâncreas quando há elevação da glicemia, dos níveis de ácidos graxos e aminoácidos. A glicose deve ser captada pelas células de diferentes tecidos e a insulina é muito importante nesse processo, pois ela atua facilitando essa captação.²

A causa da resistência insulínica, que é um fator importante no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, é a inibição da ação desse hormônio, diminuindo a captação de glicose pelas células adiposas e do músculo esquelético, por exemplo.²

Inicialmente, quando há resistência à insulina, o organismo vai aumentar a produção da mesma para controlar a quantidade de glicose e fazer com que ela seja captada facilmente, causando uma hiperinsulinemia. No entanto, com o tempo, o organismo não consegue manter essa produção aumentada de insulina o que provoca a hiperglicemia.²

A DM pode ser assintomática na maioria dos casos, dessa forma, muitas pessoas podem ter diabetes e não ter consciência disso. Entretanto, quando presentes, as principais evidências do diabetes mellitus são: hiperglicemia, fadiga, letargia, fraqueza, prurido, poliúria, polaciúria, dentre outros.¹¹

É importante destacar que, a longo prazo a DM gera alterações microvasculares e macrovasculares que causam danos em vários órgãos como: retinopatias, nefropatias, amputações, úlceras nos pés (pé diabético), além de ser um fator de risco importante para aterosclerose e doença coronariana, doença arterial periférica, entre outras.^{12, 16}

“O aumento da glicose sérica promove a formação endógena dos produtos de glicação avançada (AGEs), responsáveis por complicações macrovasculares, incluindo danos celulares e teciduais. Os AGEs englobam

várias moléculas sintetizadas a partir de interações aminocarbonilo, de origem não-enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos. ¹⁸

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018), estima-se em 2015 na população mundial o número de pessoas com diabetes entre 20 e 79 anos era de aproximadamente 415 milhões enquanto até 2040 é esperado esse número seja cerca de 642 milhões. No Brasil, em 2015 o número de pessoas com diabetes mellitus foi de 14,3 milhões e é esperado que em 2040 esse valor atinja 23,3 milhões de pessoas. Esses dados podem indicar que o número de diabéticos está aumentando devido ao estilo de vida contemporâneo, que é predominantemente sedentário e provido de má alimentação, além do envelhecimento da população, maior sobrevida do paciente com diabetes mellitus e prevalência da obesidade.⁴

Diagnóstico

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018)⁴: “as categorias de tolerância à glicose têm sido definidas com base nos seguintes exames:

- Glicemia em jejum: deve ser coletada em sangue periférico após jejum calórico de no mínimo 8 horas;
- TOTG: previamente à ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água, coleta-se uma amostra de sangue em jejum para determinação da glicemia; coleta-se outra, então, após 2 horas da sobrecarga oral. Importante reforçar que a dieta deve ser a habitual e sem restrição de carboidratos pelo menos nos 3 dias anteriores à realização do teste. Permite avaliação da glicemia após sobrecarga, que pode ser a única alteração detectável no início do DM, refletindo a perda de primeira fase da secreção de insulina;
- Hemoglobina glicada (HbA1c): oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses e ao sofrer menor variabilidade dia a dia e independe do estado de jejum para sua determinação.”

A principal ferramenta para o diagnóstico do diabetes mellitus é a avaliação da hemoglobina glicada que mensura a glicemia média de 3 meses. Esse exame deve ser realizado rotineiramente em pacientes de risco, sendo importante para determinar uma conduta quanto ao tratamento.¹⁵

Quadro 1 - Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM, adotados pela SBD.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	<100	<140	-	<5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/ dL para normalidade da glicose em jejum.
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200#	-	≥ 5,7 e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

OMS: Organização Mundial da Saúde; HbA1c: hemoglobina glicada; DM: diabetes mellitus. * Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada. # Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose. Fonte: Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018)

Tratamento

Como alguns dos principais fatores causadores da diabetes mellitus são: o sedentarismo, a má alimentação e a obesidade, que são fatores modificáveis, é possível realizar um tratamento eficiente baseado no estilo de vida, como alimentação e atividade física com o intuito de fazer um controle da glicemia para prevenir ou controlar a doença.^{5, 6} As intervenções no estilo de vida fazem parte de um tratamento não medicamentoso que pode ser mais eficaz quando comparado ao tratamento medicamentoso padrão isolado. Após o início da mudança do estilo de vida já é possível observar diminuição da hemoglobina glicada.⁸

As principais intervenções necessárias no estilo de vida não estão direcionadas somente ao controle metabólico e dos níveis glicêmicos e do colesterol, mas também a prevenção ou o atraso do surgimento da doença, além da melhorar da qualidade de vida do paciente.¹²

As terapias dietéticas têm o objetivo de conciliar a alimentação ideal com as terapias farmacológicas. A terapia nutricional médica (TNM) pode prevenir, controlar e tratar as consequências da diabetes mellitus por meio da mudança da ingestão de nutrientes ou de determinado alimento. Portanto, a modificação da dieta de pacientes pré-diabéticos ou com obesidade pode prolongar ou até prevenir o aparecimento da diabetes mellitus tipo 2. Além disso, é possível fazer um controle glicêmico a partir da dieta, podendo reduzir e controlar as complicações da diabetes mellitus tipo 2.⁶

Para atingir a nutrição adequada, deve-se haver um equilíbrio entre ingestão de carboidratos, proteínas e gorduras e gasto calórico. A mudança do hábito alimentar é um fator importante para a manutenção de uma vida saudável. Nesse sentido, é necessário compreender que os diferentes tipos de alimentos alteram as concentrações de glicose no sangue. Dessa maneira, para controlar essa concentração é importante que o paciente aprenda a fazer escolhas nutricionais adequadas e saudáveis no momento certo e nas quantidades adequadas.⁷

A atividade física associada à dieta também é indicada como prevenção e tratamento da diabetes mellitus tipo 2, pois diminui o peso corporal, melhora a sensibilidade do organismo a insulina, melhora a resposta das células beta pancreáticas a glicose, além de melhorar a pressão arterial e os níveis lipídicos, como diminuição do colesterol total e da LDL e aumento do colesterol na HDL, reduzindo os riscos de doenças cardiovasculares que são frequentes nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.^{6, 19}

Segundo Silveira et.al “O risco de obesos ficarem diabéticos aumenta em 50%, quando o índice de massa corporal (IMC) está entre 33 e 35kg/m².”

O paciente deve adquirir uma mudança no estilo de vida seguindo requisitos educacionais básicos de autogerenciamento para o controle da diabetes mellitus como: iniciar atividade física diariamente, dieta que atenda às necessidades nutricionais básicas, compreender a necessidade de uma dieta relacionada ao tratamento medicamentoso, se tabagista ou etilista é recomendado parar o uso dessas substâncias, pois elas podem intensificar os efeitos do diabetes mellitus, aprender como lidar com situações de emergência como hipoglicemia e hiperglicemia,

além de entender como evitar complicações e cuidados com o próprio corpo, principalmente com os pés.⁷ Outrossim, é importante que o profissional de saúde, durante os programas voltados aos indivíduos com diabetes mellitus, como as atividades em grupo, as oficinas e as palestras, tomem como prioridade a conscientização do paciente sobre a necessidade do planejamento alimentar para se obter sucesso no tratamento.⁴

O acompanhamento com um profissional em nutrição é importante, pois o mesmo oferece conhecimento e ferramentas para a manutenção de um estilo de vida saudável, além de ser um apoio motivacional durante o tratamento. Além disso, as consultas com o nutricionista e o controle do peso com a auto pesagem frequente é importante para a perda e a manutenção ponderal mais efetiva, pois o paciente vai se auto gerenciar para a prevenção do ganho de gordura corporal e se motivar a continuar com uma alimentação adequada. Isso acontece porque quando a pessoa percebe mudanças positivas quando ocorre a perda de peso, elas ficam motivadas a manter uma alimentação saudável.¹⁴

“Tem sido bem documentado que o acompanhamento nutricional, realizado por nutricionista especialista favorece o controle glicêmico promovendo redução de 1% a 2% nos níveis de hemoglobina glicada, independentemente do tipo de diabetes e tempo de diagnóstico. Sabe-se também que quando associado a outros componentes do cuidado em diabetes, o acompanhamento nutricional pode melhorar ainda mais os parâmetros clínicos e metabólicos dessa doença. ¹⁷”

Para prevenir e controlar o diabetes mellitus é recomendado a realização de refeições menores e mais frequentes em detrimento de três refeições maiores, por exemplo.⁷

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: “O plano alimentar deve assegurar todas as necessidades nutricionais do indivíduo com diabetes, para que ele alcance e mantenha um peso corporal saudável. Recomenda-se que o plano seja fracionado em cinco a seis refeições, sendo três principais e duas a três compostas por lanches. Essa recomendação considera os efeitos benéficos desse plano para todo o corpo, com oferta constante de micronutrientes e contribuição para a saciedade.”

O profissional de saúde deve orientar o paciente quanto a forma de preparação dos alimentos, preferindo alimentos cozidos, assados, grelhados e crus em detrimento dos alimentos fritos. Ademais, em todas as refeições é necessária a presença de alimentos nutritivos como frutas, legumes, cereais, verduras, aves, iogurte, leite, ovos, carnes magras, aves, peixes, entre outros. É importante evitar alimentos ultraprocessados, que possuem alta concentração de conservantes e sódio, refrigerantes que possui altos níveis de açúcar, e outros alimentos com alto

teor de sódio, açúcar, gorduras saturadas e também bebidas alcoólicas.⁴

“Uma vez implantada a orientação nutricional do paciente, haverá um aprimoramento no seu conhecimento, aumento da sua capacidade de tomar decisões independentes e reflexos no tratamento medicamentoso, bem como na sua qualidade de vida e no aumento da confiança no trabalho exercido pela equipe de saúde. Dessa forma, os benefícios são sentidos por todos os envolvidos – direta ou indiretamente – na condução dos casos de diabetes.¹⁶”

Um fato interessante é que estudos mostram a relação da alimentação caseira com melhorias nutricionais, pois as pessoas que se alimentam regularmente com refeições caseiras tendem a fazer escolhas mais saudáveis para a alimentação. Além disso, o consumo mais frequente de comida caseira relaciona-se a diminuição da gordura corporal, do IMC e da Hemoglobina glicada.¹³

Conforme Polak et. al. (2018)¹³, “os indivíduos que comem de 0 a 1 jantares caseiros por semana consomem uma média de 2301 cal por dia, enquanto aqueles que cozinham 6 a 7 jantares por semana consomem uma média de apenas 2164 cal por dia (P <0,05).”

É importante ressaltar que antes de determinar um plano alimentar para o paciente é necessário avaliar aspectos como a condição financeira, a rotina e as preferências do paciente, além da disponibilidade dos alimentos. Isso é necessário porque a adesão ao tratamento pode ser afetada por esses fatores.⁹

Para que o tratamento obtenha sucesso é necessário determinar metas glicêmicas que devem ser individualizadas e definidas de modo a atender as necessidades de cada paciente, observando suas preferências e limitações pois influenciam diretamente nos riscos e nos benefícios da terapia em cada paciente.¹⁵

Em geral, o plano alimentar do paciente com diabetes mellitus deve seguir algumas recomendações para a alimentação saudável (Tabela 1).⁴

Tabela 1 - Composição nutricional do plano alimentar indicado para indivíduos com DM.

Tabela 1. Composição nutricional do plano alimentar indicado para indivíduos com DM.

Macronutrientes	Ingestão diária recomendada
Carboidratos	Carboidratos totais: 45 a 60% Não inferior a 130 g/dia
Sacarose	5%
Frutose	Não se recomenda sua adição aos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo de 14 g/1.000 kcal DM2: 30 a 50 g/dia
Gordura total	20 a 35% do VET
Ácidos graxos saturados	< 6% do VET
Ácidos graxos poli-insaturados	Completar de forma individualizada
Ácidos graxos monoinsaturados	5 a 15% do VET
Colesterol	< 300 mg/dia
Proteína	15 a 20% do VET
Micronutrientes	Ingestão diária recomendada
Vitaminas e minerais	As mesmas recomendações da população sem diabetes
Sódio	Até 2.000 mg

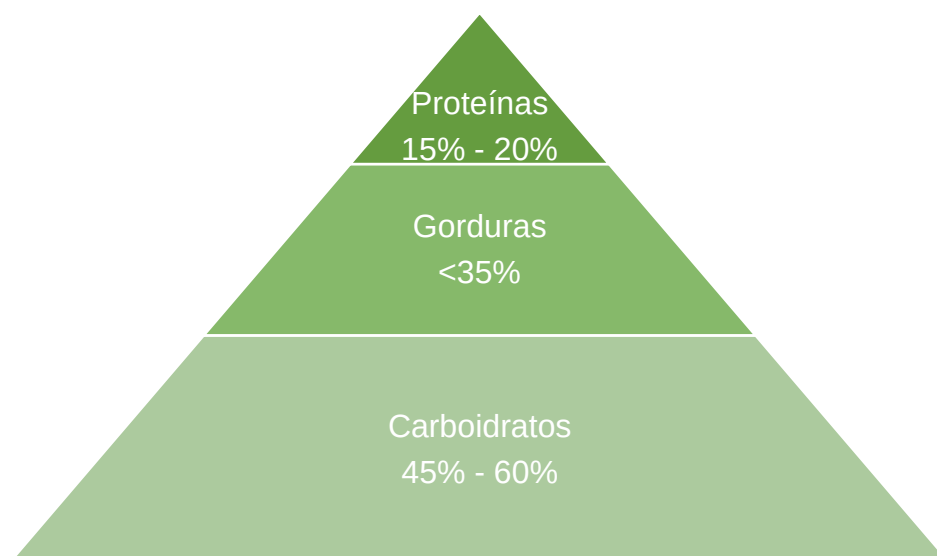
DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; VET: valor energético total (considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes aos da população não diabética, em todas as faixas etárias).

Fonte: Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018).

O diabetes mellitus tipo 2 está fortemente relacionado à pacientes com sobrepeso ou obesidade, dessa maneira, a perda de peso pela alimentação saudável adequada, junto com a atividade física é eficaz no controle metabólico.⁸

A pirâmide alimentar é utilizada como um guia para a alimentação saudável. É uma ferramenta amplamente utilizada por profissionais e pela a população em geral por ser prática e de fácil compreensão. Essa pirâmide apresenta uma relação de proporção, variedade, atividade física, moderação e outros.⁹

Pirâmide 1 – Quantidade recomendada de ingestão de nutrientes em uma dieta equilibrada.



Fonte: Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018).

Carboidratos

Os carboidratos são muito importantes para geração de energia para as atividades metabólicas do organismo. Temos como exemplos de alimentos com carboidratos aqueles que contêm açúcar, como os refrigerantes, e os que contêm amido como o arroz.⁹

O controle da quantidade ingerida de carboidratos nas refeições é uma estratégia para manter o equilíbrio glicêmico pós-prandial em pacientes com diabetes mellitus, além de melhorar a sensibilidade à insulina. É recomendado o consumo de carboidratos provenientes de produtos naturais, como vegetais, frutas, produtos lácteos, grãos integrais, entre outros. Além disso, os pacientes com diabetes mellitus devem evitar os carboidratos que contenham altas concentrações, principalmente, de sódio, gordura e açúcar.⁴

Lipídios

Os lipídeos quando hidrolisados fornecem ácidos graxos que são importantes na geração de energia para o organismo. Recomenda-se uma ingestão diária equilibrada de lipídios provenientes de alimentos vegetais.⁹ A quantidade desse nutriente que deve ser ingerida por um paciente com diabetes deve ser analisada individualmente de acordo com o metabolismo de cada paciente, com os padrões alimentares, com as preferências e com o estilo de vida.⁴

Proteínas

A ingestão de proteínas de 10% a 20% da caloria total diária deve ser mantida em pacientes diabéticos que possuem a função renal funcionando normalmente. Contudo, para indicar a um paciente com diabetes mellitus uma dieta rica em proteínas, deve-se fazer uma análise metabólica individualizada de acordo com o controle da glicemia.⁴

Segundo o Manual de Nutrição de 2009 da Sociedade Brasileira de Diabetes, as proteínas podem ser de origem animal, que são encontradas em carnes, leite e ovos, enquanto a proteína vegetal pode ser encontrada nas leguminosas.⁹

Vitaminas e minerais

A concentração de vitaminas e minerais em pacientes com diabetes mellitus é reduzida, pois essas pessoas têm uma maior taxa de eliminação de vitaminas e minerais na urina, além de ter uma ineficiência na capacidade de absorção desses nutrientes. Dessa forma, recomenda-se uma dieta com frutas e hortaliças para a reposição desses nutrientes essenciais.⁴

Sódio

O consumo de sódio para pessoas diabéticas deve ser menor que 2.300 mg/dia. Uma dieta com baixo teor de sódio é muito importante para a prevenção, controle e tratamento do diabetes mellitus.⁴

CONCLUSÕES

Com base nos artigos encontrados para essa revisão bibliográfica fica evidente que a importância da alimentação em relação ao tratamento da diabetes mellitus, pois as causas dessa doença estão diretamente relacionadas ao estilo de vida. Além disso, alguns dados apresentados mostram o crescimento constante da quantidade de pessoas com diabetes mellitus no país e no mundo, refletindo que os maus hábitos alimentares, juntamente com o sedentarismo e a obesidade estão cada vez mais comum na sociedade atual.

Dessa forma, como a diabetes é uma doença caracterizada por níveis elevados de glicemia no sangue, esse estudo mostra que o tratamento feito a partir de uma mudança na alimentação e no estilo de vida é eficiente no controle metabólico dos níveis glicêmicos e do colesterol, prevenindo ou retardando o aparecimento da diabetes, e consequentemente as suas complicações a longo prazo, como a hipertensão arterial, retinopatia diabética, aterosclerose, doença renal e diminui as chances de uma amputação não traumática.

Pra a obtenção de sucesso no tratamento é necessária a implementação de um plano alimentar em que há equilíbrio entre a quantidade de proteínas, carboidratos e gorduras que são ingeridos e o gasto calórico. Também é importante a associação da alimentação equilibrada com a realização de atividades físicas para a obtenção de resultados mais satisfatórios. Além disso, é essencial o auxílio de um profissional de saúde na elaboração de metas glicêmicas e no acompanhamento do tratamento.

O paciente deve adquirir requisitos educacionais básico, a partir de uma orientação nutricional feita por um profissional da saúde, como compreender que os diferentes tipos de alimentos alteram as concentrações de glicose no sangue para o autogerenciamento do tratamento. Essas informações devem ser passadas para o paciente durante consultas e atendimentos em grupos.

Sendo assim, podemos concluir que, embora existam inúmeros trabalhos sobre o assunto, ainda é necessário mais pesquisas para que se possa quantificar os impactos da mudança de hábitos alimentares do paciente com diabetes mellitus e

como vão afetar nos índices de morbidade e mortalidade dessa doença a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1. Brasília, DF: CONITEC; 2019/ago. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_DM_2018.pdf
2. Reis TB. Tratamento não-farmacológico do Diabetes Mellitus [trabalho de conclusão de curso]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família; 2014.
3. Gonçalves IE. Alimentação para pacientes portadores de diabetes mellitus residentes no território da Unidade Básica de Saúde do Arame, equipe município Saudável do município de Lagoa Dourada-Minas Gerais [trabalho de conclusão de curso]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Minas Gerais, Curso de Especialização Estratégia Saúde da Família; 2016.
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo, SP: E. Clannad; 2017.
5. Baptista MHB, Dourado FC, Gomides DS, Teixeira CRS, Freitas MCF, Pace AE. Educação em Diabetes Mellitus para automonitorização da glicemia: estudo quase-experimental. Rev. Bras. Enferm. 2019; 72 (6): 1679-86.
6. Bashier A, Hussain AB, Abdelgadir E, Alawadi F, Sabbour H, Chilton R. Consensus recommendations for management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Diabetol Metab Syndr. 2019;11(1): 80.
7. Kameswaram R, SambathKumar R, Sarah Y. Review on non -pharmacological treatment for type-2 diabetes mellitus. Int. J. of Res. in Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 2014; 3(4): 328-34.
8. Garcia-Molina L, Lewis-Mikhael AM, Riquelme-Gallego B, Cano-Ibáñez N, Oliveras-Lópes MJ, Bueno-Cavanillas A. Improving type 2 diabetes mellitus glycaemic control through lifestyle modification implementing diet intervention: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr, 2019; p. 1-16.
9. Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Nutrição e Metabologia da SBD. Manual de Nutrição Profissional da Saúde. São Paulo, SP: [s.n.]; 2009.
10. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado IE, Silva AG, Bernal RTI, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol. 2019; 22 (SUPPL 2): E190006. SUPL.2.
11. Manso GM. Educação alimentar para usuários com diabetes mellitus: Uma proposta de intervenção [trabalho de conclusão de curso]. Sete Lagoas: Universidade Federal de Minas Gerais, Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família; 2017.
12. Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Zuñiga-Hernandez JA, McCoy RG. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. Bmj. 2019; 367, p. l5887.
13. Polak R, Tirosh A, Livingston B, Pober D, Eubanks Jr JE, Silver JK, et al.

Preventing Type 2 Diabetes with Home Cooking: Current Evidence and Future Potential. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18(10): 99.

14. Bachar A, Livshits G, Birk R. Predictors of weight reduction and maintenance in a large cohort of overweight and obese adults in a community setting. *Nutr. Diet.* 2018;75(4): 390-6.

15. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019; 42(1): S61-S70.

16. Junqueira LB. Importância da orientação nutricional para indivíduos com glicemia alterada ou diagnóstico de diabetes mellitus. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Especialização em Saúde da Família; 2016.

17. Sociedade Brasileira de Diabetes. Princípios para Orientação Nutricional no Diabetes Mellitus Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. São Paulo, SP: [s.n.]; 2014.

18. Ferreira LT, Saviolli IH, Valenti VE, Abreu LC. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arq. bras. ciênc. Saúde.* 2011; 36(3):182-8.

19. Silveira LAG. Correlação entre Obesidade e Diabetes Tipo 2. *Ver. Digital vida e saúde.* 2003; 2(2).

MELATONINA: COMPARAÇÃO COM FÁRMACOS SEDATIVOS-HIPNÓTICOS

MELATONIN: COMPARISON WITH SEDATIVE-HYPNOTIC DRUGS

Laura A. Rezende¹; Marcos José R. Argôlo²;

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Melatonina, Psiquiatria, Insônia
Keywords: Melatonin, Psychiatry, Insomnia

RESUMO

Introdução: A melatonina é uma substância encontrada em praticamente todos os seres vivos, desde bactérias até no homem. Esse hormônio é produzido pela glândula pineal, durante a noite, e é responsável, principalmente, pela coordenação do ciclo circadiano, além de outros efeitos benéficos descobertos na atualidade. Representa uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento de distúrbios do sono.

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica a respeito da utilização da melatonina exógena e seus efeitos benéficos. **Método:** Foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados: *Scielo*, *PubMed* e *Cochrane Library* e selecionados 20 artigos que deram origem a esta revisão. **Discussão e Resultados:** A melatonina funciona como um resincronizador do sono e estudos mostraram que seu uso exógeno melhora a qualidade do sono e o estado de alerta matinal, sem causar dependência química, mostrando-se superior aos sedativos-hipnóticos utilizados para tratamento da insônia atualmente. **Conclusões:** Concluiu-se que, a melatonina apresenta diversos efeitos benéficos para o ser humano, sendo a regulação do sono o principal deles. No entanto, estudos precisam ser feitos para que seus efeitos adversos sejam explorados e reforçada sua segurança. Aqueles já realizados mostram que está indicada a utilização dessa substância para tratamento da insônia, sem efeitos adversos significativos.

ABSTRACT

Background: Melatonin is a substance found in virtually all living things, from bacteria to man. This hormone is produced by the pineal gland at night and is mainly responsible for the coordination of the circadian cycle, as well as other beneficial

¹ Acadêmica do curso de Medicina da UNIFESO – lauraarezende@yahoo.com.br

² Professor do curso de Medicina da UNIFESO – marcosargolo@yahoo.com.br

effects discovered today. It represents a promising therapeutic alternative for the treatment of sleep disorders. **Objectives:** To carry out a bibliographic review regarding the use of exogenous melatonin and its beneficial effects. **Methods:** A search was performed on the databases: SciELO, PubMed and Cochrane Library and selected 20 articles that gave rise to this review. **Discussion and Results:** Melatonin works as a sleep resynchronizer, studies show that its use improves sleep and morning alertness, without causing chemical dependency, proving to be superior to the sedative-hypnotics used for treatment of insomnia today. **Conclusions:** It was concluded that melatonin has several beneficial effects for humans, with sleep regulation being the main one. However, more studies need to be done so that their adverse effects are exploited, and their safety enhanced. Those already performed show that the use of this substance is indicated for the treatment of insomnia, without significant adverse effects.

INTRODUÇÃO

Em 1958, a equipe de pesquisadores coordenada por Aaron Lerner conseguiu finalmente isolar o fator ativo originário da glândula pineal que havia sido estudado por 40 anos. Sessenta anos depois, o trabalho desses pesquisadores somados a mais de 23.000 outras pesquisas publicadas, mostraram que a melatonina tem uma diversidade de funções.¹

A N-acetil-5-metoxitriptamina, popularmente conhecida como melatonina é uma molécula presente em praticamente todos os seres vivos, podendo ser encontrada até mesmo em bactérias. Nos vertebrados, além da produção por tecidos periféricos, também atua de forma autócrina e parácrina.^{1,2}

Centralmente, a melatonina é sintetizada pela glândula pineal (Figura 1). Esse hormônio é produzido durante a noite, utilizando como substrato a serotonina, uma monoaminaneurotransmissora e depende fortemente da luminosidade do meio ambiente. Dentre suas funções, o efeito cronobiótico é o principal deles, compreendendo a regulação do relógio endógeno de acordo com o fotoperíodo ambiental. Um efeito cronobiótico significa que um composto administrado de forma exógena é capaz de influenciar o ciclo circadiano.³

Dessa maneira, ela influencia os ritmos circadianos de sono-vigília e da temperatura corporal, o que se associa ao início e a manutenção do sono. A melatonina também foi descrita como um poderoso antioxidante e um ativador do

sistema imunológico, estimulando a produção de anticorpos.^{4,5}

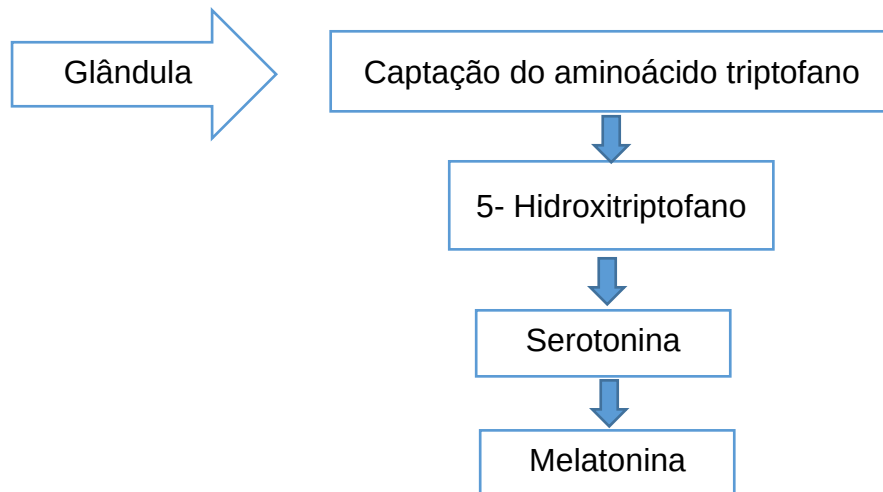


Figura 1 - Síntese de Melatonina na glândula pineal.

O ritmo circadiano depende da regularidade da síntese de melatonina, das divergências de concentrações entre o dia e a noite e mecanismos de ação (Figura 2). Durante sua secreção, o hormônio coordena o efeito fisiológico noturno, além das respostas adaptativas diurnas que se manifestam através de suas ações prospectivas.^{1,2,4}

Foi observado que os níveis de melatonina decaem com o aumento da idade. Isso pode ser explicado pela diminuição da capacidade pineal ou pela ação de outras substâncias, como medicamentos. Indivíduos que apresentam essa redução, se apresentam com graves distúrbios do sono.³

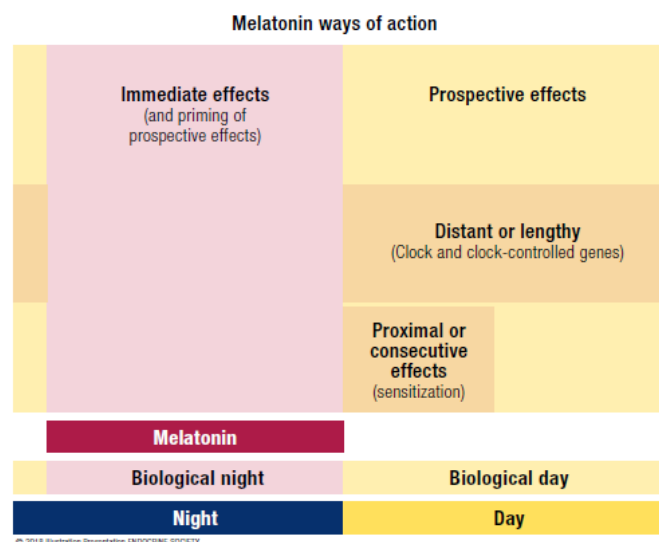


Figura 2- Formas de ação da melatonina, ações imediatas e prospectivas. Utilizando esses dois mecanismos de ação, a melatonina consegue controlar a distribuição das funções celulares de dia e a noite. Os efeitos imediatos são vistos durante a noite e dependem da duração dos sinais noturnos emitidos pelo hormônio e da inibição da síntese de AMPc. e os prospectivos apenas durante o dia seguinte, associados as alterações moleculares do ciclo circadiano. **Fonte:** Cipolla-Neto J, Amaral F. Melatonin is a hormone: New Physiological and Clinical Insights. [© Illustration Presentation ENDOCRINE SOCIETY].

A insônia é definida como a dificuldade de iniciar ou de manter o sono, desencadeando sonolência no decorrer do dia. Tal distúrbio pode permanecer durante dias, semanas ou meses, se permanecer por três meses ou mais, é considerada doença crônica.⁶ Essa condição afeta diretamente a qualidade de vida do indivíduo, além de aumentar a incidência de doenças como hipertensão, síndrome metabólica e neurodegenerações como Alzheimer.²

Dessa forma, a suplementação de melatonina exógena vem surgindo como uma alternativa promissora, especialmente para distúrbios do sono, a droga não demonstra toxicidade ou muitos efeitos colaterais, nem dependência, mesmo em doses elevadas, em detrimento dos efeitos adversos de fármacos atualmente prescritos para insônia.⁴ Dentre eles, os benzodiazepínicos, frequentemente utilizados para insônia em idosos que além da dependência causada, ainda aumenta de forma significativa a incidência de distúrbios demenciais.

OBJETIVOS

Primário: Realizar revisão bibliográfica a respeito da utilização da melatonina exógena e seus efeitos benéficos.

Secundário: Comparar o uso da melatonina exógena e de outros fármacos amplamente utilizados para o tratamento de distúrbios do sono, como os sedativos-hipnóticos.

MÉTODOS

Pesquisas eletrônicas foram feitas na base de dados *PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health)*, *Scielo* e *Cochrane Library*. Ao buscar na base de dados citada acima, utilizando os seguintes descritores: *melatonina*, *psychiatry insomnia*, foi encontrado um total de 158 artigos.

Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) idiomas português e inglês. O filtro temporal só foi utilizado na base de dados *Cochrane* devido à disponibilidade reduzida de artigos nos últimos 5 anos. Após estabelecidos os filtros foram encontrados 33 artigos.

A escolha do material a ser utilizado foi realizada a partir da leitura do título e do resumo dos artigos em questão. Após a leitura permaneceram no estudo 20

artigos, sendo que todos eles foram lidos na íntegra.

DISCUSSÃO

A insônia é considerada o distúrbio do sono mais comum, afetando de 10 a 50% da população. Estima-se que em torno de 40% dos indivíduos insones apresentem comorbidade psiquiátrica.⁷ A insônia primária é caracterizada pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou pela sensação de não ter um sono reparador, durante um período não inferior a um mês. Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM IV), o distúrbio do sono na insônia primária exclui a presença de outra perturbação mental e não resulta de efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral.⁸

A farmacologia para o tratamento da insônia vem avançando desde a década de 50, pesquisas são direcionadas na intenção de descobrir um hipnótico ideal, que seja responsável por manter um sono fisiológico e ao mesmo tempo seguro para o uso em longo prazo. Atualmente, os fármacos amplamente utilizados não cumprem esses parâmetros.²

A maioria dos medicamentos licenciados para a insônia são moduladores alostéricos do receptor GABA-A e atuam aumentando a função do ácido gama-aminobutírico no cérebro. Nessa categoria, encontram-se os fármacos benzodiazepínicos e as drogas “Z” (zopiclona, eszopiclona, zolpidem e zaleplon) e são referidos comumente como medicamentos “hipnóticos” (figura 3).⁹

Tais fármacos são eficazes para a insônia (buscemi 2007), no entanto, não são totalmente seguros, isso pelo fato de além de promover o sono, funcionam como ansiolíticos, anticonvulsivantes e miorrelaxantes, podendo causar ataxia e distúrbios de memória.

		Mecanismo de ação	½ vida aproximada (h)	Metabolização	Principais efeitos colaterais
Drogas-z Hipnóticos de 2ª geração	Zolpidem*	Receptor GABA-A agonista $\alpha 1$ seletivo	2,4	Hepática, sem metabólitos ativos, mais lenta em idosos	Sonolência, cefaleia, cansaço
	Zaleplona	Receptor GABA-A agonista $\alpha 1$ seletivo	0,9	Hepática, sem metabólitos ativos	Cefaleia, tontura
	Zopiclona	Receptor GABA-A agonista $\alpha 1$ e $\alpha 2$	5,3	Hepática, recomenda-se redução da dose em pacientes acima de 70 anos e com insuficiência hepática	Sabor metálico, boca seca, tontura, cefaleia, sonolência
Hipnóticos de 3ª geração	Eszopiclona	Receptor GABA-A agonista em sítios não totalmente conhecidos	5,8	Hepática, recomenda-se ajuste de dose em pacientes idosos e com insuficiência hepática	Sabor desagradável, cefaleia, náusea, tontura, sonolência
	Indiplona*	Receptor GABA-A agonista $\alpha 1$. Afinidade subunidade $\alpha 6$	1,5	Hepática, sem metabólitos ativos	Cefaleia, tontura, sonolência, náusea
Melatoninérgicos	Ramelteon	Agonista receptores MT1 e MT2	1-2	Hepática (CYP1A2), com metabólitos ativos até 2-5h. Não deve ser usado com inibidores da CYP1A2 e insuficiência hepática	Cefaleia, sonolência, tontura
	Melatonina*	Receptores MT1 e MT2	0,5-0,8	Hepática	Sonolência
Agonistas gabaérgicos	Tiagabina	Bloqueador do GAT-1, transportador específico do GABA	7-9	Hepática, via citocromo P ₄₅₀	Tontura, náusea
Antidepressivos sedativos	Doxepina	Antidepressivo tricíclico. Antagonista H1 específico quando em baixas doses	7,8	Hepática	Cefaleia, sonolência (em baixas doses)
	Agomelatina	Agonista receptores MT1 e MT2. Antagonista serotonina 5HT _{2C}	2-3	Hepática (CYP1A2)	Cefaleia, tontura, náusea e fadiga

Figura 3 - Mecanismo de ação, meia vida, metabolização e efeitos colaterais dos fármacos. **Fonte:**Sukys-Claudino L, Moraes W, Tufik S, Poyares D. Novos sedativos hipnóticos.

Em alguns casos, seu efeito persiste após o despertar pela manhã, sendo tal efeito chamado comumente de “ressaca”. Diferenças no tempo de ação são de particular importância, pois drogas com menor duração, levam a menor risco de efeitos no dia seguinte, como sedação e comprometimento de habilidades que exigem atenção, como por exemplo, dirigir.⁹

Com relação as benzodiazepinas, mesmo após algumas semanas de tratamento pode ser observado uma certa tolerância ao efeito hipnótico, o que leva os indivíduos a aumentarem a dose muitas vezes sem prescrição médica. Outra complicação frequente após o uso prolongado desses fármacos, é o desenvolvimento de uma dependência física, tendo como consequência a reincidência da insônia após a retirada terapêutica.⁸

Devido aos fortes indícios de dependência terapêutica dos benzodiazepínicos, a retirada deve ser feita em forma de redução gradual da dose, para que se evitem efeitos como sintomas de abstinência, incluindo convulsões de retirada. Por esse motivo, a redução muitas vezes dura de meses a anos. Os sintomas de abstinência incluem câibras, queixas semelhantes a gripes, irritabilidade, despersonalização, desrealização e alterações da percepção.¹⁰

Há muitos anos postula-se que a medicação hipnótica não deve ser utilizada a longo prazo para o tratamento da insônia. Esse consenso veio do *National Institute*

Of Health Consensus Conference on the medication treatment of insomnia (NIH 1983), que se tornou diretriz para a prática clínica nos Estados Unidos. Posteriormente, o *Committee on Safety of Medicines*, em 1988, o *Royal College of Psychiatrists* e o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), também recomendaram o uso apenas em curto prazo. Todos esses relatórios demonstraram preocupações sobre os riscos de dependência e tolerância, então, recomendaram seu uso limitado para períodos de duas a quatro semanas.⁹

Apesar da recomendação exposta acima, milhões de pessoas em todo o mundo permanecem o tratamento a longo prazo, sem manutenção e muitas vezes até sem prescrição médica.

Os antidepressivos também são utilizados para o tratamento da insônia, no entanto, nenhum medicamento dessa classe é licenciado para essa doença. Alguns fatores devem ser considerados com o uso dos antidepressivos para o tratamento da insônia: toxicidade pela amitriptilina e outros tricíclicos, tolerabilidade e efeitos adversos como efeitos de ressaca pela manhã, aumento da síndrome de pernas inquietas, bruxismo, movimentos dos membros no sono. Ainda não existem evidências da eficácia e segurança desses medicamentos para compor a terapêutica da insônia.⁹

A melatonina, como já citado, é um hormônio produzido endogenamente na glândula pineal, classificado como um regulador natural do sono. A substância não é considerada um hipnótico e sim um resincronizador do sono. No *Prontuário Terapêutico Português* tem sido descrita como uma alternativa no tratamento da insônia primária em indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos.⁸

A classe dos fármacos melatoninérgicos funcionam como agonistas de alta seletividade em receptores de melatonina MT1 e MT2 e estão localizados no núcleo supraquiasmático e estão envolvidos na indução do sono. Seu mecanismo de ação é rápido, e é absorvido na corrente sanguínea atingindo o sistema nervoso central por possuir característica lipofílica, com pico de ação de cerca de 30 minutos e meia-vida em torno de 1,2 horas, esse fato justificando o porquê desse fármaco ser primordialmente indicado para pacientes com problemas na iniciação do sono. Existe aumento da meia-vida plasmática em idosos, mas sem alteração dos efeitos adversos.^{2,11}

Lemoine et al., em 2007, realizaram um estudo com 170 participantes de idade ≥ 55 anos com diagnóstico de Insônia Primária e em sua maior parte do sexo

feminino. Foi administrada de forma aleatorizada e randomizada, com dupla ocultação, melatonina de ação prolongada (MLP) 2mg ou o placebo, durante 3 semanas. A qualidade do sono e o estado de alerta matinal foram avaliados por meio da aplicação do *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ). A qualidade do sono na noite prévia foi registrada pelos participantes em uma escala de 1 a 5 (1-muito má, 2-má, 3-razoável, 4-boia e 5-muito boa) em um diário de sono.¹²

Tal estudo mostrou que a melatonina de ação prolongada melhorou significativamente a qualidade do sono e o estado de alerta matinal. A qualidade do sono da noite prévia também melhorou significativamente. Não foi evidenciado efeito de privação após a descontinuação do tratamento, o que normalmente ocorre na terapêutica com fármacos benzodiazepínicos.¹²

Em 2009, Luthringer et al., efetuaram um estudo com 40 participantes, também com a administração da melatonina de ação prolongada durante 3 semanas e outro grupo recebendo placebo. Todos os pacientes tinham diagnóstico de insônia primária. Verificou-se melhora da qualidade do sono e ausência de efeitos de privação ou de *rebound*.¹³

Tanto o estudo de Lemoine et al, quanto de Luthringer et al, foram considerados nível de evidência 2. O primeiro por se tratar de tempo reduzido de seguimento e segundo pelo pequeno tamanho amostral.

Em 2011, Wade et al, realizaram um estudo englobando 791 participantes com idades entre 18 e 80 anos, também diagnosticados com Insônia Primária. Para os pacientes com idade maior ou igual a 55 anos (578 pacientes) foi administrada de forma aleatorizada e randomizada melatonina de ação prolongada 2mg ou placebo durante 3 semanas. Posteriormente, os participantes tratados com melatonina de ação prolongada permaneceram neste grupo, enquanto os que haviam recebido placebo foram randomizados na razão 1:1 para o tratamento com a melatonina ou placebo durante as 26 semanas seguintes. Com 3 semanas e 26 semanas, observou-se melhora significativa na qualidade do sono, no estado de alerta matinal, na latência e na qualidade de vida comparado com o placebo. Não foi observado efeitos de privação significativos após descontinuação terapêutica.¹⁴

Um dos primeiros estudos da literatura atual para avaliar a suplementação externa de melatonina sobre a sonolência diurna, efeito colateral de algumas terapias medicamentosas utilizadas para a insônia e também da gabapentina, substância administrada para o tratamento da dor neuropática, mostrou que a suplementação de

melatonina melhorou significativamente a sonolência diurna causada pela gabapentina, além de atenuar os escores de dor desses pacientes. No estudo citado apresentou boa tolerância, sugerindo que seja seguro usar a melatonina como adjuvante para reduzir a sonolência diurna nesse caso.¹⁵

Em um questionário enviado a 6.018 membros da Academia Americana de Psiquiatria Infantil e do Adolescente, a melatonina foi o segundo medicamento mais indicado pelos médicos para o tratamento da insônia em distúrbios ansiosos, autismo, diferentes níveis de retardo mental e transtorno do déficit de atenção em crianças e adolescentes, perdendo apenas para os anti-histamínicos (figura 4).¹⁶

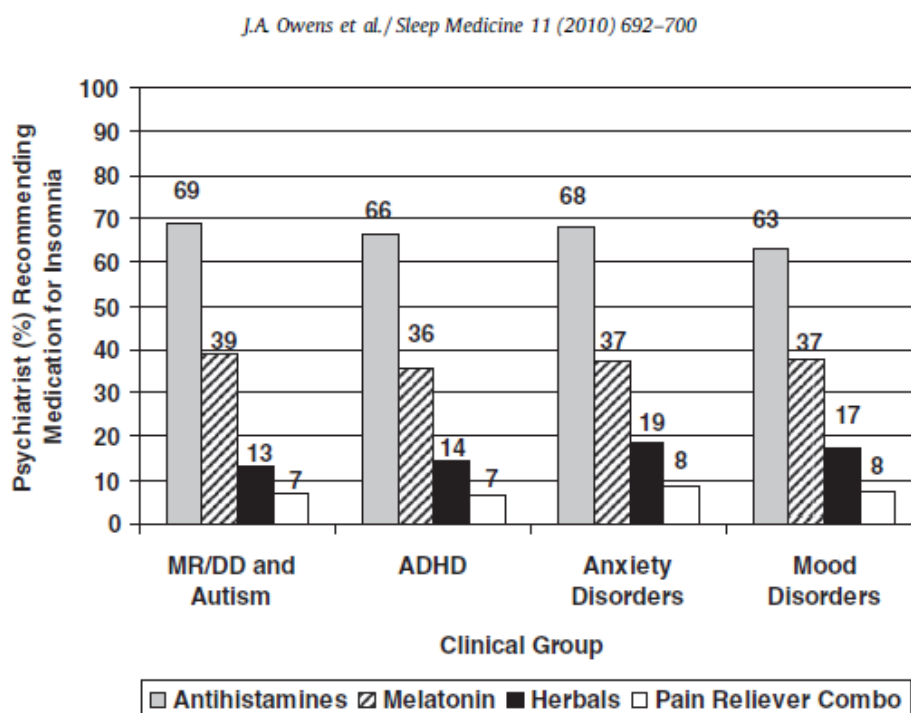


Figura 4 - Porcentagem de psiquiatras que recomendam os diferentes medicamentos para insônia dividido por grupo clínico. Fonte: owensmudar.

Há alguns anos foi proposto que a melatonina também pode ser útil no tratamento das síndromes demenciais, principalmente Alzheimer. A administração melhora não somente os distúrbios do sono, mas também reduzem a disfunção cognitiva. Esse último efeito pode ser explicado pois a substância funciona também como antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo e a apoptose, além de proteger o citoesqueleto neuronal.^{17,18}

Outras funções benéficas incluem redução dos sintomas demenciais, ansiedade, estímulo a neurogênese e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias na neuroinflamação aguda causada por infecção bacteriana.¹⁷ Propriedades antineoplásicas também foram descritas.¹⁹ Ainda existem relatos que a melatonina

possui propriedade hipotérmica e que a melatonina endógena é o regulador do declínio normal da temperatura. A melatonina exógena também reduz a temperatura.²

A melatonina também é um fator importante na regulação do metabolismo energético, incluindo peso corporal, sensibilidade do organismo à insulina e tolerância à glicose. Tanto a atividade imediata quanto prospectiva, regulam praticamente todos os passos do balanço energético, incluindo o consumo e armazenamento de energia. Através de seus efeitos sazonais

A farmacocinética exógena da melatonina, toxicidade e segurança na utilização, foram estudadas de forma limitada, mas a conclusão geral é que a mesma não apresenta efeitos colaterais tóxicos ou significativos, sendo considerada uma droga segura para tratamentos clínicos.¹⁵

Deve ser considerado que o perfil da melatonina é único para cada pessoa, mostrando uma grande variação de pessoa para pessoa. Além do fato de que uma mesma dosagem de melatonina pode resultar em diferentes concentrações plasmáticas em diferentes pacientes, devido a variações na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Com essa informação, conclui-se que a terapia só é alcançada quando a dosagem é cuidadosamente escolhida e adaptada individualmente para cada paciente.

As condições do indivíduo (temperatura, sonolência, etc) e do ambiente (luzes acesas, postura durante o sono, etc) no momento da administração da melatonina aparentemente influenciam sua eficácia, independentemente da dose administrada. Se não existir controle da luz ambiente ou postura do paciente, a substância não provoca o efeito adequado mesmo que em doses mais elevadas, o contrário também é verdadeiro, se doses baixas da droga forem administradas em pacientes sob luz fraca e em decúbito, o sono é induzido rapidamente.²⁰

Poucos estudos sobre o uso clínico da melatonina foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, que de fato consiga testar a segurança e os efeitos adversos da droga exógena. No entanto, nos meios existentes, a melatonina é considerada segura e os efeitos adversos são irrelevantes ou também descritos nos grupos placebo.¹

RESULTADOS

O uso da melatonina como indutora do sono é um assunto controverso, uma vez que a mesma foi proibida de ser comercializada no Brasil devido a falta de estudos

que comprovassem sua eficácia, seus efeitos colaterais, sua toxicidade e a segurança de sua utilização. Recentemente, a melatonina exógena foi liberada para comercialização apenas em farmácias de manipulação. Os resultados mostram um benefício da utilização da melatonina como indutora do sono, porém necessitando de maiores estudos abordando as questões que envolvem sua comercialização de forma segura.

CONCLUSÃO

O artigo em questão, vem ressaltar as ações benéficas da melatonina e realizar uma breve comparação com os sedativos hipnóticos mais utilizados para o tratamento de distúrbios do sono. Como dito, a melatonina é um hormônio especial que atua no domínio do relógio biológico. Devido aos seus mecanismos especiais de síntese e sincronização com o ciclo circadiano, ela atua como um excelente sincronizador interno e externo.

Existem diversos fármacos com evidência no tratamento da insônia: anti-histamínicos (difenidramina, doxilamina, hidroxizina), antidepressivos (amitriptilina, trazodona, mirtazapina), benzodiazepinas (triazolam, estazolam) e hipnóticos não-benzodiazepínicos (zolpidem). Ao contrário dos hipnóticos de uso recorrente, a melanina não apresenta efeitos de privação após suspensão do tratamento, mesmo sendo ainda necessário o desenvolvimento de mais estudos que suportem o uso desse fármaco tanto como adjuvante na descontinuação de tratamento de fármacos hipnóticos como substituto dos mesmos.

Observou-se que apenas os efeitos benéficos são expostos nos estudos já publicados, não apresentando muitas informações a respeito dos efeitos colaterais, apenas que os mesmos não são significativos. Além dos efeitos benéficos citados nesse artigo, outra ação que recentemente foi descoberta e ainda necessita de estudos mais detalhados, é que a melatonina estaria associada a absorção das vitaminas C e E.

Estudos mostraram que a dose de melatonina deve ser individualizada e cuidadosamente escolhida para o efeito desejado para que seja instaurado um perfil fisiológico com encerramento dos efeitos no início da manhã. Vale ressaltar que para o efeito da melatonina ser eficaz, é necessária adequação da postura (decúbito) e da luminosidade, considerando que atualmente o uso profuso de dispositivos eletrônicos atrasam o início do sono.

Mesmo com tantas controvérsias sabe-se que a melatonina tem efeitos positivos em uma grande variedade de doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares e distúrbios metabólicos.

Conclui-se, dessa forma, os agonistas do receptor da melatonina merecem estudos adicionais para que possam ser devidamente administrados e que sejam estabelecidas diretrizes para seu uso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Cipolla-Neto J, Amaral F. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*. 2018 set. 12; 39(6):990-1028. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
2. Glanzmann R, Moreira L, Marques S, Silva K, Soares V. O uso da melatonina como indutor do sono – uma revisão bibliográfica. *Revista UNINGÁ*. 2019 março; 56(1):157-167. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2094>.
3. Jiménez-Rubio G, Solís-Chagoyán H, Domínguez-Alonso A, Benítez-King G. Alteraciones del ciclo circadiano en las enfermedades psiquiátricas: papel sincronizador de la melatonina en el ciclo sueño-vigilia y la polaridad neuronal. *Salud Mental*. 2011 abril; 34(2): 167-173. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000200010.
4. Dantas A, Vieira R. Suplementação da melatonina como alternativa terapêutica para insônia. *Bases Conceituais da Saúde* 4. 2019 fev. 15; [s.l.]:161-164. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22533/at.ed.35019150218>.
5. Lewis S, Pritchard M, Schofield-Robinson O, Alderson P, Smith A. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 maio 10; [s.l.]: 1-47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012455.pub2>.
6. Laudon M, Frydman-Marom A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014 set. 9; 15(9): 15924-15950. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms150915924>.
7. Sukys-Claudino L, Moraes W, Tufik S, Poyares D. Novos Sedativos Hipnóticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010 set; 32(3): 288-293. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462010000300014>.
8. Costa R, Martins I. Melatonina na insônia primária: Qual a situação das evidências? *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 2016 abril 26; 11(38):1-9. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11\(38\)845](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11(38)845).
9. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 maio 14; 1-115. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010753.pub2>.
10. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic

benzodiazepine users. Cochrane Database Of Systematic Reviews. 2018 mar. 15; 1-202. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011481.pub2>.

11. Moran P, Mariscal C, Hernandez A, Luque G. Evaluación positiva de medicamentos: mayo, junio y julio 2018. Sanidad mil. 2018 out. 23; 74(4):236-247. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712018000400005>.

12. Lemoine P, Talinir M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. Journal Of Sleep Research. 2007 dez; 16(4):372-380. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x>.

13. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. International Clinical Psychopharmacology. 2009 set; 24(5):239-249. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/yic.0b013e32832e9b08>.

14. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Laudon M, Zisapel N. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Current Medical Research and Opinion. 2010 nov. 24; 27(1): 87-98. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.537317>.

15. Altıparmak B, Cil H, Celebi N. Efeito da melatonina sobre o efeito colateral de sonolência diurna da gabapentina em pacientes adultos com dor neuropática. Brazilian Journal Of Anesthesiology. 2019 mar; 69(2): 137-143. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2018.08.003>.

16. Owens J, Rosen C, Mindell J, Kirchner H. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. Sleep Medicine. 2010 ago.; 11(7): 692-700. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.015>.

17. Benítez-King G, Valdés-Tovar M, Maya-Ampudia V, Jimenez-Rubio G, Dominguez-Alonso A, Riquelme A. La melatonina como un factor promotor de la diferenciación neuronal: implicaciones en el tratamiento de las demencias. Salud Mental. 2013 jun.; 36(3): 193-199. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000300004.

18. Cruz-Aguilar M, Ramírez-Salado I, Cruz-Ulloa C, Benítez-King G. Efectos de la melatonina sobre la macro-arquitectura del sueño en pacientes con demencia tipo Alzheimer. Salud Mental. 2013 ago.; 36(4): 271-277. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000400001.

19. Nakaoka V, Pereira A, Kashiwabara T. Qualidade do sono e melatonina: relato de caso. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 2013 nov.; 4(1): 32-36. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>

20. Neto J, Castro B. Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão da literatura. Rev. Bras. Neurol. 2008 mar.; 44(1):5-11. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=498291&indexSearch=ID>.

MANEJO TERAPÊUTICO NO ABORTAMENTO RETIDO

THERAPEUTIC MANAGEMENT OF RETENTED ABORTION

Vitória Pinheiro¹; Marcus José do A. Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Abortamento; Aborto Retido; Curetagem; Misoprostol.
Keywords: Abortion; Missed Abortion; Curettage; Misoprostol.

RESUMO

Introdução: O abortamento é a interrupção da gravidez antes de atingida viabilidade fetal. Atualmente, com a evolução de medicamentos associados às prostaglandinas, novas condutas podem substituir a curetagem evacuadora, como a conduta expectante com ou sem interferência farmacológica. **Objetivo:** Fazer uma revisão bibliográfica a fim de investigar a conduta conservadora no abortamento retido e avaliar a modificação do protocolo do Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCTCO). **Métodos:** Revisão bibliográfica dos últimos 15 anos. Pesquisas eletrônicas nas plataformas digitais: PubMed, Bireme, Periódicos CAPES, Lilacs, selecionando 20 artigos, por meio dos descritores. **Resultados:** Os autores apontaram a curetagem mais célere do que a gestão expectante. Entretanto, a expectante é igualmente segura. Obtivemos ainda, uma prevalência semelhante nas taxas de complicações dos grupos, 5,9% na conservadora e 6,1% no cirúrgico. Observou-se que desde que o casal concorde com a expectância, esta decisão será respeitada até 14 dias. O procedimento deve ser precedido de ultrassonografia, seguido por outro exame ecográfico para confirmar a eliminação do material ovular. **Conclusão:** A conduta cirúrgica pode ser substituída pela expectante, aliada ou não as prostaglandinas. É proposta a reavaliação do protocolo do HCTCO para o abortamento retido, valorizando a vontade e o bem-estar da paciente.

ABSTRACT

Background: Abortion is the interruption of pregnancy before reaching fetal viability. For years, the conduct established in the face of a missed abortion was to perform evacuating curettage. However, with the evolution of medicines, mainly prostaglandins, this has changed. Subsequently, new conducts like the expecting conduct with or without any

¹ Acadêmica do Curso de Graduação de Medicina do UNIFESO. vitoriappinheiro@gmail.com

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

pharmacological interference can replace evacuating curettage. **Objectives:** Primary objective is to make a bibliographic review to investigate conservative conduct, in missed abortion and as a secondary objective, to evaluate the modification of the protocol of Hospital das Clínicas de Teresópolis Constatino Otaviano (HCTCO). **Methods:** Literature review of the last 15 years. Electronic searches on digital databases: PubMed, BIREME, CAPES journals, LILACS, with 20 articles selected through keywords. **Results:** The authors indicated that curettage is faster than expectant management. However, the expectant is equally safe. We also obtained a similar prevalence in complication rates in groups, 5.9% in the conservative and 6.1% in the surgical. It was observed that as long as the couple agreed with the expectation, this decision will be respected within 14 days. Prostaglandins are also an option, to accelerate the process. The procedure must be preceded by an ultrasound and followed by another ultrasound examination to confirm the elimination of ovular material. **Conclusion:** The surgical approach can be replaced by the expectant one, allied or not with prostaglandins. It is proposed to reevaluate the HCTCO protocol for retained abortion, valuing the patient's will and well-being.

INTRODUÇÃO

O abortamento é definido como a interrupção da gravidez antes de atingida a viabilidade fetal. A Organização Mundial da Saúde estabelece como limite para caracterizá-lo a perda de conceitos de até 22 semanas ou 500 gramas. O termo abortamento refere-se ao processo e aborto, ao produto eliminado.¹

Numerosos fatores estão associados ao maior risco de perda gestacional:¹

Idade: o risco de aborto aumenta proporcionalmente com a idade materna, chegando a 40% aos 40 anos e 80% aos 45 anos;

Antecedente de aborto espontâneo: aumenta após duas ou mais perdas;

Tabagismo: o consumo de mais de 10 cigarros por dia aumenta 1,5 a 3 vezes a chance de abortar. O tabagismo paterno também pode ser prejudicial. Dessa forma, os casais devem ser encorajados a abandonar o hábito;

- Consumo de álcool e drogas;
- Uso de anti-inflamatórios não hormonais: se usados próximos à concepção;
- Cafeína: alguns estudos mostram associação entre alto consumo de cafeína (mais que quatro xícaras de café expresso por dia) e abortamento, mas os dados ainda são um pouco controversos;
- Extremos de peso: IMC < 18,5 ou > 25.

Aproximadamente 1 em 9 gestações progridem para abortamento espontâneo

no primeiro trimestre. Há mais de 50 anos, o padrão para o manejo da perda precoce da gravidez tem sido evacuação cirúrgica imediata para prevenir o risco de infecção ginecológica e hemorragia decorrente dos produtos da concepção. Este procedimento é considerado seguro, mas apresenta um risco de complicações relacionadas à anestesia (choque anafilático, cardiotoxicidade e crise hipertensiva) e à cirurgia propriamente dita (perfuração uterina, pressão intrauterina aderências, trauma cervical e infecção, e implicações para fertilidade futura).²

Outra perspectiva para abordar a questão é o custo. Em um estudo de Rocconi et al.³, o custo do tratamento expectante foi de US\$ 915 por cura, mais barato que o cirúrgico (US\$ 2333).

Os autores reforçaram seu estudo associando 29 relatórios de outros autores, que concluíram que o custo por mulher na conduta expectante (US\$ 1172) foi quase 50% mais barata que na cirurgia (US\$ 2007). Dessa forma, a gerência expectante demonstrou ter mais vantagens econômicas quando comparada à evacuação cirúrgica.

Decidir qual é a melhor conduta para a perda gestacional retida é ainda, na atualidade, um grande desafio para os obstetras que trabalham em serviços de urgência, principalmente pela falta de informações baseadas em evidências científicas que permitam decisões de conduta. Historicamente, e na maioria dos casos, uma vez analisada a situação e o risco da paciente, a experiência do médico exerce impacto na maneira de conduzir o caso, mesmo sem levar em consideração a preferência da paciente.

Entretanto a literatura deste século vem apresentando artigos que ratificam a evidência científica para a perda gestacional retida de primeiro trimestre, com grandes ensaios clínicos e revisões sistemáticas que comparam as diferentes opções de tratamento na perda gestacional e suas repercussões clínicas.⁴

O aborto espontâneo, definido como a perda natural da gravidez antes do feto atingir a viabilidade, ocorre em 10 – 15% das gestantes. Estas pacientes podem ser controladas de forma expectante, pois a expulsão espontânea completa dos produtos da concepção, em 50% dos casos, acontece em duas semanas. Não atingido este desfecho, é oferecida a curetagem.⁵

A curetagem uterina tradicional é ainda comumente realizada, a menos que a evidência de aborto completo esteja presente. A evacuação cirúrgica dos produtos retidos da concepção é ocasionalmente associada a muitos efeitos colaterais como: complicações anestésicas, infecção, perfuração uterina, lesão intestinal e síndrome de

Asherman.⁶

A taxa de nova curetagem após o manejo cirúrgico do aborto incompleto varia entre 1,1 e 2,1% e a taxa de complicações do método cirúrgico é de cerca de 6%. Com o advento da ultrassonografia transvaginal, linhas alternativas de gestão foram introduzidas como as prostaglandinas e o tratamento expectante, visando dessa forma evitar a evacuação cirúrgica do útero.⁶

Realçando o pioneirismo encontramos publicações e opiniões há mais de 30 anos em nosso país. Um exemplo é a apresentação de Donadio et al.⁷ em 1988, quando os autores apresentaram 410 casos de abortamento espontâneo em clínica de esterilidade conjugal, dos quais apenas 32 (7,8%) necessitaram do esvaziamento uterino cirúrgico. Destes, oito por suspeita de manuseio ginecológico, cinco por suspeita de mola hidatiforme, nove por fatores psicossomáticos envolvidos e apenas um devido a sangramento uterino abundante.

As eliminações espontâneas (n=378) ocorreram em prazo máximo de 4 semanas não ocorrendo qualquer complicação neste grupo, levando em consideração que não houve exame ginecológico em momento algum. Discutem os autores a necessidade de dosagem de beta-HCG e exames ecográficos frequentes, principalmente visando excluir neoplasia trofoblástica gestacional e, além disso, de boa relação médico-paciente. Acreditam estarem evitando assim "stress" físico local, emocional e complicações dos fatores de abortamentos espontâneos de repetição.

Os autores, naquela época, consideraram que os problemas estavam em adaptar-se a esta conduta em serviços-escolas ou ambulatórios ginecológicos gerais. Neles, o atendimento médico tem características peculiares quanto a relato médico-paciente, além dos problemas nas repetições de exames instrumentais e laboratoriais.

Em 2012, o *Royal College of Obstetrics and Gynecology* (RCOG) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) fizeram recomendações sobre diagnóstico e gerenciamento do abortamento precoce para esclarecer o lugar de cada alternativa de acordo com as diferentes situações clínicas. Em 2010, a metade dos hospitais holandeses relatou o uso de misoprostol no tratamento do abortamento precoce. Em 2014, conhecimento sobre o uso de misoprostol nesta indicação foi produzido pelas faculdades nacionais francesas.⁸

A evolução natural de uma perda no primeiro trimestre resulta mais frequentemente na expulsão espontânea e completa sem maiores riscos hemorrágicos ou infecciosos em comparação com outras alternativas terapêuticas. No entanto, as

chances de resolução espontânea de uma gravidez retida assintomática permanecem incertas, (25 a 84%) em períodos de 2 a 6 semanas, sendo inaceitável para pacientes com maior grau de tensão.⁸

Dessa forma, compreende-se a necessidade de estudos, como esse, que abranjam uma comparação entre os resultados para aprimorar seu impacto clínico e no bem-estar das mulheres que evoluem para um abortamento retido.

OBJETIVOS

Primário

Investigar a eficácia da conduta conservadora diante de um abortamento retido, a fim de evitar a manipulação cirúrgica desmedida.

Secundários

Avaliar a necessidade, frente aos resultados, de propor esta forma de procedimento como rotina no Hospital de Clínicas de Teresópolis.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho tem como metodologia uma revisão da bibliografia sobre a conduta conservadora diante de um abortamento retido nos últimos quinze anos, o que consiste em aguardar a evolução espontânea do quadro. Os descritores utilizados foram abortamento retido, abortamento, curetagem obstétrica, saúde pública. Utilizou as principais fontes de pesquisa em medicina (PubMed, Bireme, Periódicos CAPES, Lilacs) nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

RESULTADOS

Nossa pesquisa permitiu a apresentação de algumas séries de casos que comparam a conduta expectante no abortamento retido, com outros procedimentos cancelados pela obstetrícia. Começamos pela revisão sistemática publicada em 2011 por Camayo et al.⁵, utilizando artigos entre 1995 e 2010.

Foram definidos critérios de inclusão para população: mulheres com perda gestacional retida ou incompleta (<14 semanas) com ecografia evidenciando conteúdo intrauterino sem atividade cardíaca. As intervenções foram estabelecidas como as comparações dos tratamentos expectantes farmacológico e cirúrgico em diferentes combinações, respeitando a aleatorização dos grupos. Como desfecho primário foi avaliado a ausência de tecido intrauterino após o tratamento, isto é, a eficácia do tratamento para completar o esvaziamento uterino.

Foram encontrados 1913 artigos e aplicados os critérios de inclusão resultando

um grupo de 87 artigos que preenchiam os requisitos iniciais. A busca foi finalizada com a escolha de oito estudos que totalizaram 2304 pacientes. Os resultados mostraram que o esvaziamento uterino cirúrgico resolvia perto de 100% dos casos, enquanto o expectante 85% das vezes.

O grupo de tratamento conservador apresentou mais hemorragia que o cirúrgico, além de maior chance de curetagem após o procedimento inicial. Em relação à infecção pós-tratamento não houve nenhuma diferença significativa. Os autores concluíram que um dado importante deve ser levado em consideração: a opinião do casal, pois os dois procedimentos não apresentam forte diferença estatística.

Continuamos a analisar os artigos publicados pela série de Lemmers et al.⁵, que em projeto multicêntrico randomizado nacional na Alemanha, de junho 2012 a julho 2014. As mulheres tiveram o tratamento preliminar com misoprostol para o aborto espontâneo com evidências ecográficas de diagnóstico incompleto.

Foram incluídas 59 mulheres em 27 hospitais; 30 foram atribuídos à curetagem e 29 à conduta expectante. Um resultado bem-sucedido foi definido como a constatação ultrassonográfica de útero vazio 6 semanas após procedimento. Este desfecho foi conseguido em 29/30 mulheres (97%) no grupo curetagem, e 22/29 mulheres (76%) no grupo expectante (RR 1,3, 95% IC 1,03 – 1,6) com taxas de complicação de 10% versus 10%, respectivamente (RR 0,97, 95% IC 0,21 – 4,4). No grupo curetagem, nenhuma mulher exigiu a repetição da cirurgia. Nas mulheres que esperaram o desfecho, a curetagem foi realizada em quatro mulheres (13,8%).

Os autores concluíram que a curetagem é mais eficaz do que a gestão expectante. Entretanto, a expectante é igualmente segura. Este achado poderá limitar ainda mais o uso de curetagem no tratamento do aborto espontâneo do primeiro trimestre.

No Reino Unido, Rafl & Khalil⁹ realizaram pesquisa para descobrir a taxa de sucesso da conduta conservadora, até duas semanas completas, nos casos de abortamento retido, avaliando concomitantemente, possíveis complicações que necessitariam de analgesia profunda, transfusão de sangue e antibióticos. Os resultados mostram que a conduta foi bem-sucedida em 58% (64/111) e falhou em 42% (47/111), concluindo os autores que a decisão deve ser do casal na escolha da espera ou não.

Uma nova série foi publicada por Nadarajah et al.² com a finalidade de mostrar se existe uma diferença clinicamente significativa nas taxas de sucesso entre as propostas expectantes e o tratamento cirúrgico da perda precoce da gravidez.

Estudo controlado randomizado comparando o manejo expectante e o cirúrgico do início perda de gravidez ao longo de 1 ano, de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2009. Gestantes com aborto espontâneo ou incompleto, com gestação de até 14 semanas foram recrutadas neste estudo. A taxa de sucesso no grupo cirúrgico foi medida como curetagem realizada sem complicações durante ou após o procedimento, enquanto a taxa de sucesso no grupo expectante foi definida como expulsão espontânea completa de produtos da concepção dentro de 6 semanas sem qualquer complicação.

Um total de 360 mulheres foram recrutadas e randomizadas para tratamento expectante ou cirúrgico, com 180 mulheres em cada grupo. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de sucesso entre os grupos e entre os diferentes tipos de aborto. Com gerenciamento expectante, 131 (74%) pacientes tiveram expulsão espontânea completa de produtos da concepção, dos quais 106 (83%) mulheres abortaram em sete dias. Entretanto, as taxas de reinternações com evacuações cirúrgicas no grupo expectante foram significativamente maiores do que as taxas no grupo cirúrgico. As complicações nos dois grupos foram semelhantes.

Outra série de casos, também em pacientes que usaram o misoprostol sem atingir o esvaziamento completo da cavidade uterina, foi realizado por Hentzen et al.¹⁰ na Holanda. O enfoque maior deste trabalho foi saber das pacientes o que as afeta e as preferências de tratamento destas mulheres no manejo de uma evacuação incompleta do útero após tratamento com misoprostol.

Entre abril de 2014 e janeiro de 2015, realizaram um estudo multicêntrico prospectivo em todo o país com as mulheres que visitaram o ambulatório com abortamento incompleto de primeiro trimestre. Cinco questões foram selecionadas: certeza sobre a duração da convalescência; número de dias de sangramento após o tratamento; probabilidade de sucesso (útero vazio após o tratamento); risco de redução da fertilidade e risco de complicações exigindo mais tempo ou readmissão ao hospital.

Nesse estudo 186 mulheres foram incluídas, das quais 128 completaram o questionário (69% de taxa de resposta), e optaram pela curetagem imediata. Os dois atributos com maior efeito em sua preferência foram probabilidade de sucesso e risco de redução da fertilidade. A maioria das mulheres era instruída e era de origem holandesa, o que limita a generalização dos resultados.

Na Alemanha, Al-Ma'ani et al.⁶ conduziram ensaio clínico que comparou os resultados entre a conduta expectante e o esvaziamento imediato de abortamento no primeiro trimestre. Neste estudo estas eram as duas condutas iniciais, excluindo o

misoprostol. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia e segurança das duas propostas.

Um total de 217 mulheres foram recrutadas com diagnóstico do aborto incompleto ou retido no primeiro trimestre e randomizadas em dois grupos: 109 mulheres com manejo expectante e 125 mulheres ao tratamento cirúrgico. Os desfechos avaliados foram: eficácia, complicações em curto prazo, duração do sangramento vaginal e dor.

A taxa de sucesso total em 4 semanas foi menor para expectante do que para tratamento cirúrgico (81,4 vs 95,7%; $p = 0,0029$). O tipo de aborto espontâneo foi um fator significativo que afetou a taxa de sucesso. Para mulheres com aborto incompleto, as taxas foram de 90,5 e 98%. A duração do sangramento foi significativamente maior no expectante do que na gestão cirúrgica (média 11 vs 7 dias; $P < 0,0001$). A duração de dor também foi maior no expectante do que no grupo cirúrgico (média de 8,1 vs 5,5 dias; $P < 0,0001$). O total as taxas de complicações foram semelhantes nos dois grupos 5,9% vs grupo cirúrgico 6,1%; $P = 0,2479$). No entanto, a infecção pélvica foi significativamente menor no expectante do que o grupo cirúrgico (1,9 vs 3,5%, respectivamente; $P = 0,0146$).

Os autores concluíram que o manejo expectante de pacientes clinicamente estáveis as mulheres com aborto espontâneo no primeiro trimestre são seguras e eficazes e evita a necessidade de cirurgia e o risco subsequente de anestesia em cerca de 80% dos casos. No entanto, o cirúrgico é mais bem-sucedido, e com uma duração mais curta de sangramento e dor. Portanto, a preferência do paciente deve ser considerada no processo de aconselhamento.

Outra publicação recente baseada na segurança e eficácia da conduta conservadora, é a de Serdinšek et al.¹¹ que analisaram 390 pacientes após os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Entre elas 364 não apresentava nenhum problema médico associado. A taxa geral de sucesso foi de 83,3%. Não houve significante diferença entre os pacientes nos quais o procedimento foi bem-sucedido e naqueles em que não foi quando comparamos os grupos. A curetagem nas primeiras 48 horas após o procedimento realizado em 7,4% (29/390).

Complicações que exigiram outra visita ambulatorial ou hospitalização em nossa clínica ocorreram em 9% (35/390) dos pacientes. 37,1% (13/35) dos pacientes foram tratados de forma conservadora ou expectante, 40,0% (14/35) curetagem necessária e 22,9% (8/35) de um procedimento histeroscópico, o que geralmente era feito no ambulatório. Estas complicações não foram mais prevalentes em nenhum dos dois

grupos.

Um enfoque que poderia ser um meio termo é o esquema proposto por Schreiber et al.¹² que admitem que o tratamento médico padrão com misoprostol isolado, geralmente resulta em falha. Os autores comparam a eficácia e a segurança do pré-tratamento com o mifepristone seguido de tratamento com misoprostol com a eficácia e segurança de uso do misoprostol isolado para o tratamento da perda precoce da gravidez.

Em grupo aleatório de 300 mulheres que tiveram uma gestação anembrionária ou nas quais morte embrionária ou fetal foi confirmada, receberam pré-tratamento com 200mg de mifepristona, administrado por via oral, seguido de 800 µg de misoprostol, administrados vaginalmente (grupo pré-tratamento com mifepristona) ou 800 µg de misoprostol sozinho, administrado por via vaginal (grupo isolado com misoprostol).

Após o uso do misoprostol para avaliação, foi realizado o exame ultrassonográfico, as pacientes foram acompanhadas por 30 dias com desfecho primário a expulsão do saco gestacional. A expulsão completa ocorreu em 124 de 148 mulheres (83,8%; intervalo de confiança de 95% [IC], 76,8 a 89,3) no pré-tratamento com mifepristona + misoprostol, e em 100 das 149 mulheres (67,1%; IC95%, 59,0 a 74,6) no grupo misoprostol isolado (risco relativo, 1,25; IC 95%, 1,09 a 1,43). A aspiração uterina foi realizada com menos frequência no grupo pré-tratamento com mifepristona do que no grupo grupo isolado com misoprostol (8,8% vs. 23,5%; risco relativo, 0,37; IC 95%, 0,21 a 0,68).

O pré-tratamento com mifepristona seguido de tratamento com misoprostol resultou em uma maior probabilidade de gerenciamento bem-sucedido da perda de gravidez no primeiro trimestre. A mesma conclusão encontramos do ensaio de Wattar et al.¹³ que realizaram revisão sistemática desde início de 2018. O desfecho primário foi a completa evacuação de produtos de concepção.

Um total de 46 ensaios (9250 mulheres) foi incluído. A qualidade dos estudos incluídos foi globalmente moderada com alguns estudos demonstrando um alto risco de viés. A conduta não medicamentosa e/ou cirúrgica demonstrou menor efetividade em comparação com outras opções de tratamento. A efetividade dos tratamentos médicos foi semelhante quando comparada à cirurgia.

A revisão sugere a eficácia aumentada para mifepristona + misoprostol comparado a MISO isolado (RR 1,49, 95% CI:1,09 – 2,03). Os efeitos colaterais foram semelhantes entre todas as opções. Os autores admitem que tratamentos médicos para

abortamento de primeiro trimestre têm eficácia semelhante e efeitos colaterais em comparação com a cirurgia. A adição de MIFE poderia aumentar a eficácia do MISO e reduzir os efeitos colaterais.

A experiência portuguesa pode ser exemplificada com a publicação de Lyra et al.¹⁴ de 2017, que fizeram uma análise retrospectiva de dados colhidos de grávidas tratadas com misoprostol vaginal em regime de ambulatório. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de primiparidade com < 10 semanas de gestação; ausência de hemorragia abundante, infecção, doença inflamatória intestinal ou alergia ao misoprostol; 2 abortamentos anteriores; e preferência da paciente por tratamento médico.

O protocolo consiste em: dia 0-aplicação do misoprostol intravaginal (800µg) no Serviço de Urgência e alta para o domicílio; dia 2, se persistência de saco gestacional intrauterino, aplicação de segunda dose de misoprostol (800µg) e alta; Dia 7, se persistência de saco gestacional intrauterino, proposto esvaziamento uterino instrumentado.

Das 377 mulheres incluídas, observou-se abortamento completo em 340 (90,2%). As restantes 37 (9,8%) necessitaram de tratamento cirúrgico. Em 208 (55,2%), o sucesso foi observado ao fim da 1ª dose, com uma taxa de eficácia da 2ª dose de 78,1% (132/169). O sucesso do tratamento foi maior quando o diagnóstico ecográfico inicial era de um embrião sem vitalidade comparado com os casos de ovo anembrionado ($p = 0.049$). Os autores defendem a utilização do misoprostol como primeira conduta nos casos de abortamento de primeiro trimestre.

Na literatura nacional algumas séries de casos aparecem, entre elas a de Arcanjo et al.¹⁵ que compararam a eficácia do misoprostol administrado via vaginal para esvaziamento uterino em gestações interrompidas precocemente, bem como o tempo entre a administração e o esvaziamento, correlacionando-os com a idade gestacional.

Ensaio clínico com 41 pacientes com gestações interrompidas entre a 7ª e a 12ª semanas gestacionais, em quem foram administrados 800 µg de misoprostol via vaginal, em dose única; após 24 horas, foi realizado ultrassom transvaginal. Os resultados mostraram que o intervalo entre a administração de misoprostol e as contrações uterinas, e entre a administração e o abortamento, foram de $322,5 \pm 97,0$ min e $772,5 \pm 201,0$ min, respectivamente. Houve abortamento completo em 80,3%. Os efeitos colaterais observados foram hipertermia (12,1%), náuseas (7,3%), diarreia ou mastalgia (2,4%).

Não se observou nenhum caso de infecção genital. Os autores concluíram que na conduta expectante com medicamento, o uso do misoprostol vaginal é uma segura e

eficaz alternativa à curetagem uterina para gestações interrompidas no primeiro trimestre, sendo melhor em gestações até a 8ª semana.

DISCUSSÃO

O Manual Técnico do Ministério da Saúde publicado em 2005¹⁶, não se referia em nenhum momento à possibilidade da conduta expectante não medicalizada no abortamento retido e no abortamento incompleto sem hemorragia. O documento indicava o misoprostol/ocitocina, a aspiração manual ou a curetagem.

O primeiro ponto de discussão, avaliado quando abordamos a conduta expectante nos casos de abortamento retido no primeiro trimestre, ou de restos ovulares, é a paciente poder julgar a duas formas de terapêutica.

Em série sueca de pacientes, Fernlund et al.¹⁷ faz esta comparação através um estudo randomizado, onde pacientes com gravidez anembrionária ou com morte embrionária foram aleatoriamente alocadas em grupo com conduta expectante e outro com uma dose única de 800µg de misoprostol administrado por via vaginal. Pacientes foram avaliadas clinicamente e por ultrassonografia até completa evacuação do útero (não saco gestacional na cavidade uterina e no máximo diâmetro ântero-posterior do conteúdo intracavitário <15mm medida por ultrassonografia transvaginal). Visitas de acompanhamento foram planejadas em 10, 17, 24 e 31 dias. A curetagem foi recomendada se o aborto espontâneo não estivesse completo no prazo de 31 dias, mas foi realizada mais cedo quando no paciente solicitava, ou se houvesse sangramento excessivo julgado clinicamente.

Noventa e quatro pacientes foram randomizados para o manejo expectante. O abortamento foi completo nos primeiros 9 dias em 62/94 (66%) dos pacientes no grupo misoprostol e em 39/90 (43%) dos pacientes grupo que aguardavam. Aos 31 dias, os números correspondentes foram 81/94 (86%) e 55/90 (61%). Dois pacientes de cada grupo foram submetidos a curetagem de emergência devido a sangramento excessivo.

Os autores recomendam que em mulheres com gravidez precoce não viável com ou sem sangramento vaginal, o tratamento com misoprostol é mais eficaz do que é a gestão expectante para completa evacuação do útero.

Uma discussão deve ser feita sobre a conduta expectante: seria considerada conservadora quando utilizamos uma prostaglandina? Haveria diferenças entre grupos medicalizados com grupos sem qualquer intervenção? Esta dúvida pode ser esclarecida no artigo de Black et al.¹⁸ realizado na Austrália.

A análise incluiu 446 pacientes no grupo A (sem do tratamento médico) e 656 no

grupo B (após tratamento medicamentoso). Dezesseis por cento evoluíram para abortamento incompleto no Grupo A em comparação com 21% (13 7/656) no Grupo B ($\chi^2 = 4,69$; $P = 0,03$). No abortamento incompleto houve uma queda significativa na proporção de mulheres escolhendo gestão conservadora como primeira linha, mas apenas uma redução de 1% nos procedimentos cirúrgicos primários (27% vs 26%; $P = 0,8$).

Contrastando com o grupo de abortamento retido, onde houve uma significativa redução dos procedimentos cirúrgicos primários de 68 para 48% ($P < 0,001$). Quando todos os tipos de abortos são agrupados juntos, o tratamento cirúrgico primário caiu de 62 para 43% entre os dois grupos. A gestão conservadora foi significativamente mais bem-sucedida para os casos de retenção da gestação em comparação com incompleto: 89% (39/44) versus 50% ($P < 0,001$). A proporção de mulheres submetidas a cirurgia após falha no tratamento foi de 37,5 a 30,7%. No geral, 89 dos 108 (82,4%) pacientes tratados clinicamente como opção primária tinha uma resolução do aborto no final de as duas semanas completas.

Em uma auditoria com 123 mulheres que receberam tratamento médico como opção primária no tratamento conservador, encontramos 16 mulheres com complicações (10,6%). Estes incluíram transfusão de sangue em duas mulheres (1,6%), manejo cirúrgico de emergência em 12 (8,1%) e infecção com antibióticos intravenosos ou orais em dois (1,6%). Não houve casos perfurações uterinas ou trauma cervical. Os autores concluem não haver diferença no sucesso e nas complicações nas duas condutas estudadas.

Apesar do tema de nosso trabalho ser a comparação entre a conduta expectante e a conduta ativa nos casos de abortamento retido, não podemos deixar de citar o artigo recém-publicado de Nava et al.¹⁸ Este ensaio prospectivo e randomizado compara a tradicionalmente técnica padrão-ouro para a evacuação uterina que é a curetagem por aspiração, com o tratamento médico com misoprostol.

O objetivo deste estudo foi aplicar métodos de minimização de custos para comparar as duas propostas e sua eficácia. A metodologia foi um estudo de pesquisa longitudinal e prospectivo, incluindo um total de 547 pacientes diagnosticadas com aborto espontâneo no primeiro trimestre, entre Janeiro de 2013 e dezembro de 2015.

Os pacientes receberam tratamento médico com 800 mg de via vaginal misoprostol ou curetagem por aspiração. As pacientes tratadas com misoprostol foram acompanhadas até 7 dias e foi realizada ultrassonografia transvaginal para confirmar o

sucesso do tratamento. Se falhasse, uma segunda dose de 800 mg de misoprostol vaginal foi prescrita e um novo exame de controle foi realizado. Em caso de falha do tratamento médico após o segundo dose de misoprostol, foi indicada curetagem de evacuação.

O estudo de minimização de custos foi realizado ponderando cada custo de acordo com a eficácia de cada ramo do tratamento. Dos 547 pacientes que participaram do estudo, 348 (64%) escolheram tratamento médico e 199 (36%) escolheram o tratamento cirúrgico. A eficácia geral do tratamento médico foi de 81% (283/348) e tratamento cirúrgico de 100%.

O custo final estimado para tratamento médico foi de € 461,92 em comparação com € 2038,72 para tratamento cirúrgico, o que representa uma economia média estimada por paciente de 1576,8 €. O tratamento médico com misoprostol é uma alternativa mais barata à cirurgia.

No Sistema de Saúde Público da Espanha, é cinco vezes mais barato que a curetagem. Dadas as suas taxas de sucesso acima de 80%, efeitos colaterais leves, controláveis com medicamentos adicionais e alta satisfação geral, deve ser priorizada a curetagem de evacuação em pacientes que atendem aos critérios de tratamento.

Nesta mesma linha de raciocínio, encontramos o recente trabalho de Lemmers et al.¹⁹, que mesmo admitindo que a curetagem é mais eficaz do que a administração expectante em mulheres com suspeita de evacuação incompleta ou abortamento retido, após tratamento com misoprostol, realizaram estudo com enfoque de saúde pública e sua vertente de custos.

O custo-efetividade da curetagem vs. gestão expectante neste grupo era desconhecida. A partir de junho de 2012 até julho de 2014, realizou um estudo controlado randomizado utilizando uma coorte paralela na Holanda, comparando a curetagem com a administração de misoprostol e o fato de se aguardar o desfecho. O tratamento bem-sucedido foi definido como o achado ultrassonográfico de um útero vazio 6 semanas após a entrada no estudo. Análises de custo-efetividade e custo-utilidade foram realizadas.

Incluíram custos de utilização de serviços de saúde, atendimento informal e perda de produtividade. Os resultados (256 mulheres de 27 hospitais) foram registrados em 95 curetagens e 161 gestantes. O tratamento foi bem-sucedido em 96% das mulheres tratadas com curetagem vs. 83% das mulheres após o posicionamento expectante (diferença média de 13% intervalo de confiança de 95% 5-20). Os custos

médios foram significativamente maiores no grupo de curetagem (diferença média de € 1157; Intervalo de confiança de 95% C € 955–1388). A curva de aceitabilidade de custo-efetividade mostrou uma disposição de pagar € 18 200 / mulheres tratadas com sucesso.

Os autores concluem que a curetagem não é custo-benefício comparado ao tratamento expectante em mulheres com evacuação incompleta do útero após tratamento com misoprostol. O contraponto para esta conduta conservadora, que para a maioria dos autores deve ser tentada, vem com artigo de Raft & Khalil⁹ que reflete uma posição do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), organismo que dirige as condutas médicas no Reino Unido.

Os autores entendem que a maioria das mulheres está interessada na opção conservadora. A diretriz recomenda gerenciamento expectante até 14 dias como estratégia de primeira linha. Entretanto são taxativos em afirmar que existem contraindicações médicas: risco aumentado de hemorragia se tinha histórico de natimorto, aborto espontâneo ou parto pré-parto hemorragia na gravidez anterior; coagulopatias; dificuldades da disponibilidade de sangue para possíveis transfusões ou evidência de infecção.

CONCLUSÃO

A conduta cirúrgica como primeira opção diante de abortamentos retidos pode ser substituída pela conduta expectante. Na conduta expectante podemos utilizar as prostaglandinas para acelerar o processo não cirúrgico com segurança e eficácia comprovadas.

Proponho a reavaliação do protocolo do HCTCO mediante uma situação de abortamento retido. Sem minimizar a vontade do casal, que após explicação detalhada das possibilidades, deve ser respeitada.

REFERÊNCIAS

1. Traina E. Fundamentação Teórica: Abortamento. Especialização da Saúde da Família. Universidade Federal de São Paulo. 2017; 05: 1-6. Disponível em: https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/casos_complexos/Maria_Socorro/Complexo_04_Maria_do_Socorro_Abortamento.pdf
2. Nadarajah R, Ourk YS, Kuppanan A, Woon SY, Jeganathan R. Randomised controlled trial of expectant management versus surgical evacuation of early pregnancy loss. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014 Jul; 178: 35-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813099>
3. Rocconi RP, Chiang S, Richter HE, Straughn Jr JM. Management strategies for abnormal early pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *The Journal of reproductive medicine*. 2005 Jul; 50: 486–90. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16130844>

4. Camayo RC, Martins LAB, Cavalli RC. Perda gestacional retida: tratamento baseado em evidência. FEMINA; 2011 Jan; 39(1):47-55. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n1/a2410.pdf>

5. Lemmers M, Verschoor MAC, Ouderenderink K, Naaktgeboren C, Opmeer BC, Bossuy PM et al. MisoREST: surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage: a randomized controlled trial. Human Reproduction. 2016 Nov;31(11):2421–27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27591236>

6. Al-Ma'ani W, Solomayer EF, Hammadeh M. Expectant versus surgical management of first-trimester miscarriage: a randomised controlled study. Archives of gynecology and obstetrics 2014 May; 289:1011–15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240972>

7. Donadio N, Koning DR, Matheus PCS, Ribeiro PAAG, Ares RP. Necessidade discutível de esvaziamento uterino de rotina em abortamento espontâneo em clínica privada. Reprodução.1988;3(2):113-7.

8. Dreyfus M, Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Carles G. Fausses couches du premier trimestre: bénéfices et risques des alternatives thérapeutiques First trimester miscarriages: Benefits and harms of different management options. Gynecol Obstetr & Fertilité.2014;42:608–21. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958914002148>.

9. Rafi J, Khalil H. Expectant Management of Miscarriage in View of NICE Guideline 154. Journal Pregnancy. 2014; Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jp/2014/824527/>

10. Hentzen JEKR, Verschoor, Lemmers M, Ankum WM, Willem B, Wely M. Factors influencing women's preferences for subsequent management in the event of incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage. Human Reproduction,2017;32(8):1674–83. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28575402>

11. Serdinsek T, Reljiç M, Kovac V. Medical management of first trimester missed miscarriage: the efficacy and complication rate. Journal of obstetrics and gynaecology. 2019 Jul; 39(5): 647-51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917727>

12. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. The New England journal of medicine. 2018;378(23): 2161-70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29874535>

13. Wattar BH, Murugesu N, Tobias A, Zamora J, Khan KS. Management of first-trimester miscarriage: a systematic review and network meta-analysis. Human Reproduction Update, 2019 Mai 1;25(3):362-74. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30753490>

14. Lyra J, Cavaco-Gomes J, Moucho M, Montenegro N. Terminação médica de gravidez inviável do 1º trimestre: quatro anos de experiência com um protocolo de tratamento em ambulatório. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2017;39(10), 529-33; Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032017001000529&script=sci_abstract&tlng=pt

15. Arcanjo FCN, Ribeiro AS, Teles TG, Macena RHM, Carvalho FHC. Uso do

misoprostol em substituição à curetagem uterina em gestações interrompidas precocemente. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2011;33(6):276-80. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n6/a03v33n6.pdf>

16. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção Humanizada ao Abortamento. Atualização no Manejo Expectante. Brasília – DF; 2011. 1-62. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_humanizada_abortamento_norma_tecnica_2ed.pdf

17. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Misoprostol treatment vs expectant management in women with early non-viable pregnancy and vaginal bleeding: a pragmatic randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018; 51: 24–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29072372>

18. Nava AC, Pino ZMS, Perez AMH, Hernandez MEH, Sanchez MJD, Manzano JMS. Medical versus surgical treatment of first trimester spontaneous abortion: A costminimization analysis. *PLOS ONE* 2019 Jan. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210449>

19. Black KI, de Vries BS, Moses F, Pelosi M, Cong A, Ludlow J. The impact of introducing medical management on conservative and surgical management for early pregnancy miscarriage. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2017; 57:93–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251638>

20. Lemmers M, Verschoor MAC, Bossuyt JAF, Huiner JAF, Spider T, Nieboer TE et al. Cost-effectiveness of curettage vs. Expectante management in women with an incomplete evacuation after misoprostol treatment for first-trimester miscarriage: a randomized controlled trial and cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018;97:294–300. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29266169>

ANESTESIA EM PACIENTE COM ECLÂMPsia E EDEMA AGUDO DE PULMÃO

ANESTHETIC CONDUCT FOR THE PATIENT WITH ECLAMPSIA AND ACUTE LUNG EDEMA

Sara K. G. Perusso¹; Guilherme A. B. C. de Alencar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Anestesia Obstétrica; Edema de Pulmão; Eclâmpsia.

Keywords: Anesthesia Obstetrical; Pulmonary Edema; Eclampsia.

RESUMO

Introdução: Durante a gestação e o período peri-parto ocorrem diversas alterações no organismo materno. As desordens hipertensivas da gestação são umas das causas mais comuns de morbidade e mortalidade materna, acometendo cerca de 5 a 10% de todas as gestações, e possuem relação direta com a elevação da taxa de mortalidade infantil. A pré-eclâmpsia é diagnosticada em 3% das gestações, e suas complicações são as causas mais comuns de mortalidade materna. Essa patologia é definida como elevação da pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg ou da pressão arterial diastólica maior que 90 mmHg, associada a proteinúria e que ocorre após 20 semanas de gestação e desaparece cerca de 3 meses após o parto. A eclâmpsia é comumente uma complicação tardia das pacientes que apresentam pré-eclâmpsia durante a gestação, e é caracterizada por um processo convulsivo. Dada a alta prevalência desta patologia e de suas complicações no meio obstétrico, o manejo anestésico adequado destas pacientes é fundamental. **Objetivo:** Tem como finalidade apresentar uma conduta anestésica mais adequada para o manejo das pacientes com pré eclampsia grave e suas complicações, visando melhorar o ato cirúrgico de emergência. **Métodos:** A proposta deste trabalho tem como metodologia relatar a técnica anestésica mais adequada numa gestante com Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Foi utilizado também como fonte de pesquisa o livro texto Tratado de Anestesiologia Miller, Oitava Edição.

¹ Interna do Curso de Graduação em Medicina - Centro Universitário Serra dos Órgãos - sarakazer_28@hotmail.com

² Médico e Professor do Curso de Graduação em Medicina - Centro Universitário Serra dos Órgãos

ABSTRACT

Background: During pregnancy and the peripartum period, several changes occur in the maternal organism. Hypertensive disorders of pregnancy are one of the most common causes of maternal morbidity and mortality, affecting about 5 to 10% of all pregnancies, and are directly related to the increase in infant mortality rate. Preeclampsia is diagnosed in 3% of pregnancies, and its complications are the most common causes of maternal mortality. This condition is defined as elevation of systolic blood pressure above 140 mmHg or diastolic blood pressure greater than 90 mmHg, associated with proteinuria that occurs after 20 weeks of gestation and disappears about 3 months after delivery. Eclampsia is commonly a late complication of patients with preeclampsia during pregnancy, and is characterized by a convulsive process, with acute worsening of the patient's neurological condition. Given the high prevalence of this pathology and its complications in the obstetric environment, proper anesthetic management of these patients is essential. **Objectives:** The purpose of this study is to present the most appropriate anesthetic approach for the management of patients with severe preeclampsia and its complications, aiming at improving emergency surgery, and perform a literature review of preeclampsia and eclampsia. **Methods:** The purpose of this paper is to review the literature and case report on anesthetic management in a pregnant patient with acute pulmonary edema. Electronic searches were performed on the SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health) and LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences) databases. Also used as research source was the Miller Anesthesiology Treaty textbook, Eighth Edition.

INTRODUÇÃO

Durante a gestação e o período peri-parto, ocorrem diversas alterações no organismo materno causadas pelas mudanças hormonais, pelo aumento das demandas metabólicas, pelas alterações bioquímicas induzidas pela unidade feto-placenta e pelo efeito mecânico causado pela expansão uterina¹.

As desordens hipertensivas da gestação se apresentam sob várias formas clínicas, manifestando-se como apenas uma elevação da pressão arterial ou, outras vezes como doença suficientemente grave acometendo diversos órgãos.² Estas patologias estão entre as causas mais comuns de morbidade e mortalidade materna sendo também relacionadas como principais fatores de elevação da taxa de mortalidade infantil, sendo que o índice de mortalidade fetal em gestantes com pré-eclâmpsia é de

12%, bastante alto e representa um fator substancial do nascimento prematuro.^{1,2,3,4} Em todo o mundo, cerca de 5 a 10% das gestações são acometidas por alguma desordem hipertensiva, sendo a pré eclâmpsia diagnosticada em 3% das gestações.¹ As causas mais comuns de mortalidade materna entre as pacientes com pré-eclâmpsia e eclâmpsia são complicações cerebrais seguida por complicações hepáticas e pulmonares.³

Entretanto, acredita-se que a elevação do número de gestações complicadas com pré-eclâmpsia ocorra por resultado do aumento da idade e obesidade materna, enquanto o risco de complicações cerebrais tenha diminuído devido a uma maior difusão dos cuidados pré natais, melhor controle pressórico dessas gestantes e o uso de sulfato de magnésio profilático.¹ Alguns fatores de risco são elucidados sobre o desenvolvimento dessa complicação durante a gestação, e o principal deles é gestação prévia complicada por pré-eclâmpsia, sendo descrito um aumento de cerca de 7,6 vezes na chance de desenvolver pré-eclâmpsia na gestação atual.⁴

A pré-eclâmpsia é definida como hipertensão, pressão arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg, associada a proteinúria, que ocorre após 20 semanas de gestação e desaparece, no mais tardar, três meses após o parto.^{1,3} A proteinúria pode ser confirmada de duas formas, através da proteinúria de 24 horas sendo positiva quando há uma quantidade de proteína > 300mg/dia ou, quando a razão proteína/creatinina é de pelo menos 0,3.^{1,2,5} É importante ressaltar que há um subgrupo de mulheres que apresentam pré-eclâmpsia, com aumento dos valores pressóricos e sinais sistêmicos, mas na avaliação laboratorial não encontra-se os valores padrão para diagnóstico de proteinúria.⁴

Trata-se de uma doença sistêmica, acometendo diversos órgãos de forma simultânea, tais como coração (lesão das células endoteliais, aumento do tônus simpático e da resistência vascular periférica), cérebro (hiperreflexia generalizada, convulsões, cefaleia, distúrbios visuais e hemorragia intracraniana), pulmão (edema pulmonar e de vias aéreas, insuficiência respiratória aguda) e fígado (dor em flanco direito, diminuição da função hepática, náuseas e vômitos), sendo que diversos achados citados são utilizados como critérios de gravidade da situação clínica da paciente.^{3,4,5}

A causa da pré-eclâmpsia ainda não é totalmente esclarecida, elucida-se como hipóteses uma má adaptação da circulação placentária, rejeição imunológica dos antígenos paternos e fatores genéticos maternos e ambientais.^{1,5} A hipótese de angiogênese incompleta do trofoblasto é a mais aceita atualmente e explica-se por pequenas constrições nas artérias espiraladas do miométrio, gerando hipoperfusão

placentária e produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em lesão endotelial generalizada.⁶ A lesão endotelial gera um aumento da permeabilidade capilar com consequente extravasamento de plasma sanguíneo para o espaço intersticial, causando um edema generalizado, acometendo membros inferiores e superiores, mas também um edema mais importante das vias aéreas o que dificulta a técnica de intubação orotraqueal nessas pacientes, outro fenômeno comum é o consumo plaquetário exacerbado, gerando uma plaquetopenia e maior risco de hemorragias cerebrais e coagulopatias.¹

Atualmente não é mais classificada em leve ou grave, é dito apenas pré-eclâmpsia ou pré-eclâmpsia com aspectos de gravidade.¹ É caracterizado como sinais de gravidade uma PAS ≥ 160 mmHg, PAD ≥ 110 mmHg, trombocitopenia, função hepática comprometida com concentrações das enzimas hepáticas (AST e ALT) duas vezes maior que o normal, dor no quadrante superior direito, insuficiência renal progressiva com creatinina sérica $> 1,1$ mg/dl, edema pulmonar ou início recente de anormalidades cerebrais ou visuais.^{1,7}

A eclâmpsia é o processo que evolui com o fenômeno convulsivo generalizado tônico-clônica, mostrando um agravamento agudo do quadro neurológico da paciente.^{1,3} É importante ressaltar que apesar de tipicamente se apresentar como uma manifestação tardia após outros sinais sistêmicos da doença, cerca de 20 a 40% das pacientes que desenvolvem eclâmpsia podem não quaisquer sinais de aviso, por isso toda gestante que apresenta quadro convulsivo na emergência deve ser conduzida como eclâmpsia até que se prove ao contrário.^{1,3,4,8,9} Acredita-se que essas convulsões tenham como principais causas a encefalopatia hipertensiva, vasoespasm, edema, a hemorragia e isquemia cerebral.³ A eclâmpsia pode ser precedida por diversos sinais e sintomas como cefaléia intensa e não controlável geralmente occipital ou frontal, alterações visuais, fotofobia e dor abdominal.¹⁰

Como dito anteriormente, durante a gestação o organismo materno sofre diversas alterações, no sistema pulmonar isso não é diferente. Para atender o aumento da demanda metabólica há um aumento da ventilação minuto, uma diminuição da reserva de oxigênio e quando associada a esse edema de vias aéreas da paciente com pré-eclâmpsia há um prejuízo a ventilação, que quando descompensadas podem evoluir para um edema agudo de pulmão.¹ Essas pacientes possuem maior risco de desenvolver hemorragia cerebral, coagulopatias e edema pulmonar.¹

Dada a prevalência dessa patologia e das suas complicações nas gestações atualmente e a frequência na prática anestésica, o manejo adequado dessas gestantes

é de extrema importância.² Se recomenda a interrupção da gestação dessas pacientes de acordo com o quadro clínico atual, sendo (1) Gestantes que alcançaram o controle pressórico e não possuem sinais de gravidade devem manter a gestação até a 37ª semana ; (2) Gestantes que apresentam sinais de gravidade com idade gestacional maior ou igual à 34 semanas devem interromper a gestação quando a paciente estiver estável ; (3) Gestante com sinal de gravidade com idade gestacional inferior a 34 semanas devem ser internadas para realização de corticoide antenatal por 48 horas e depois realizar a interrupção da gestação ; e (4) Gestante que apresenta complicações como eclâmpsia, hipertensão incontrolável, edema pulmonar, sofrimento fetal, descolamento prematuro de placenta ou coagulação intravascular disseminada devem ter a gestação interrompida de forma emergencial não importando a idade gestacional.¹⁰

OBJETIVO

Primário

Relatar o manejo anestésico mais adequado numa paciente com eclâmpsia e edema agudo de pulmão.

Secundário

Realizar uma revisão de literatura de pré-eclâmpsia e suas complicações.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho tem como metodologia relatar um caso duma paciente com eclâmpsia e edema agudo de pulmão enfatizando o manejo anestésico mais adequado. As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), PUBMED (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) e Lilacs (*Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), com os seguintes descritores: anestesia obstétrica, edema de pulmão e eclâmpsia. A partir dessas descrições foram encontrados 1123 artigos no total, onde foram empregados filtros: (I) conter o assunto principal, (II) artigos publicados nos últimos 10 anos, (III) ser artigo de revisão. 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 19 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

Além dos artigos selecionados nas bases de dados foi utilizado também um livro texto, Miller Anestesia Oitava Edição, com o intuito de embasar e comparar os novos questionamentos que veem sendo feito na prática médica.

CASO CLÍNICO

Paciente V.S.S, gestante à termo, 36 anos (1.70m de altura e 90kg), trazida da UPA de Teresópolis no dia 26 de dezembro de 2018, com diagnóstico de eclâmpsia e edema agudo de pulmão, intubação orotraqueal, suporte ventilatório, sedação e previamente sulfatada de acordo com o Protocolo de Pritchard.

Foi admitida no Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCTCO), pelo serviço de Obstetrícia, que após o exame materno-fetal indicou cesárea de emergência. No centro cirúrgico foi realizada monitorização que evidenciou pressão arterial (PA) de 160 x 110 mmHg, saturação de oxigênio (SpO2) de 85%, frequência cardíaca de 110 bpm; Acv: rcr, em 2t, bnf sem sopros; Ar: com murmúrio vesicular diminuído e presença de estertores crepantes, roncos e sibilos em ambos hemitórax. Apresentava saída de secreção pelo tubo orotraqueal, sendo a mesma com aspecto de transudato. Foi acoplada ao aparelho de anestesia sendo necessária a manutenção do suporte ventilatório e instituição de condições favoráveis para realização da cesárea: analgesia, hipnose e relaxamento muscular.

Logo a anestesia geral foi instituída com o seguinte arsenal farmacológico: 200 mcg de Fentanil, 5mg de Midazolam e 50mg de Rocurônio, respectivamente. Amplificando a terapêutica para o edema agudo de pulmão com furosemida 120mg, em doses fracionadas, associada à Nitroglicerina em bomba infusora. Resultando em melhora dos níveis tensionais, mantendo a pressão arterial estável entre 150 x 100 mmHg e 130 x 98 mmHg. Após isso foi iniciado o ato cirúrgico, ocorrendo sem intercorrência.

Após a extração do feto a anestesia inalatória foi iniciada com Sevoflurano a 1%, sendo administrado 5ui de ocitocina para diminuir o risco de atonia uterina. A paciente foi submetida a um novo exame físico, observando-se melhora significativa da ausculta pulmonar, constatando apenas presença de sibilos no hemitórax direito, optando-se por realizar apenas uma dose de Surfactante através do tubo orotraqueal.

Em questão de minutos a saturação de oxigênio de 88% ascendeu para 97%, e uma nova avaliação pulmonar foi realizada, constatando ausência de ruídos adventícios.

Ao término do ato cirúrgico a paciente foi mantida com infusão contínua de midazolam e fentanil, furosemida regular e restrição volêmica. A mesma foi encaminhada para unidade de tratamento intensivo em ventilação mecânica controlada por volume, normotensa e com saturação de oxigênio de 98%.

No segundo dia de internação na unidade de tratamento intensivo a sedação foi

suspensa e o desmame ventilatório iniciado, sendo exitoso com extubação orotraqueal, mantendo estabilidade satisfatória do sistema cardiorrespiratório e normalidade dos parâmetros laboratoriais.

DISCUSSÃO

O papel do anestesista no manejo das pacientes com eclâmpsia consiste em auxiliar o obstetra a reduzir os valores pressóricos, controlar e prevenir novos episódios convulsivos, além de estabelecer uma via aérea pérvia assegurando a oxigenação da paciente e prevenindo a aspiração pulmonar de conteúdo gástrico, ofertar analgesia e anestesia para o parto cesariana além de avaliar de precisar a fluidoterapia para evitar o edema pulmonar que é uma complicação comum nesses casos.^{3,9}

O controle pressórico é preconizado quando a PAS atinge valores maiores que 160 mmHg ou quando a PAD atinge valores maiores a 110 mmHg.⁹ Em casos de hipertensão grave o uso de Hidralazina é preferível quando comparado ao Nitroprussiato de Sódio, uma vez que essa medicação aumenta o fluxo sanguíneo útero-placentário e diminui a vasoconstrição periférica, mas é importante ressaltar que se os níveis pressóricos forem reduzidos drasticamente pode ocorrer uma bradicardia fetal, portanto, deve-se atingir valores de PAD de 90mmHg para não ocorrer o hipofluxo placentário.¹¹ A hidralazina 5-10mg é IV, administrada a cada 20 min podendo chegar a uma dose máxima de 20mg, caso o resultado não seja satisfatório, a última opção terapêutica é a nitroglicerina venosa.⁹

O sulfato de magnésio é a primeira droga de escolha para profilaxia e tratamento das crises convulsivas nas pacientes com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, sendo considerado superior a fenitoína ou diazepam, pois atua diminuindo a resistência vascular periférica sem alterar o fluxo sanguíneo uterino.^{3,8,12,13} Essa droga vem sendo utilizada na obstetrícia desde 1925 e atualmente é feito em duas etapas, sendo a primeira de ataque com uma dose de 2 a 4 gramas IV em bolus, seguida por uma etapa de manutenção com dose de 1 a 2 gramas IV em 24 horas, com o intuito de atingir uma concentração sérica de magnésio de 4 a 8 mg/dl.^{3,9,12} Caso haja recorrência das crises convulsivas, deve ser feito um segundo bolus com 2g de sulfato de magnésio.⁹ Se após essa segunda dose de ataque as crises permanecerem, trata-se com Fenitoína (15 mg/kg) ou Diazepam (10mg) ou Midazolam.⁹

A incidência de efeitos colaterais é rara, e quando ocorre geralmente são leves, mas deve sempre manter a vigilância na terapia com magnésio, alguns efeitos tóxicos incluem alteração do estado mental, distúrbios gastrointestinais, fraqueza muscular,

dificuldade respiratória, hipotensão severa e arritmias, sendo preconizado o exame do reflexo tendíneo, controle sérico do magnésio, eletrocardiograma e oximetria de pulso.^{3,8,13} A hiporreflexia tendínea e a depressão respiratória são sinais graves de acúmulo de magnésio no organismo, devendo seu uso ser suspenso e administrado 1 grama de gluconato de cálcio, como antídoto.³

O uso do sulfato de magnésio na anestesia vem se ampliando pois após sua administração os relaxantes musculares que são utilizados na anestesia geral frequentemente têm um aumento do bloqueio neuromuscular por um maior período de tempo devido à potencialização do efeito, além disso hoje sabe-se que é um fármaco com propriedades analgésicas e sedativas com potencial para neuro e cardioproteção, embora não saiba exatamente por quais mecanismos.^{1,3,8,12}

É importante ressaltar que a conduta anestésica adequada frente a uma paciente depende do balanço entre os benefícios e riscos entre as técnicas que podem ser empregadas, como o bloqueio neuro-axial ou a anestesia geral, e na execução das estratégias terapêuticas obstétricas.^{14,15,16} A anestesia geral é associada a um aumento da morte materna e perinatal, entre outras complicações, como o aumento do tempo de internação materna, quando comparada a anestesia neuroaxial.¹⁷ Entretanto, nas pacientes com pré-eclâmpsia a anestesia geral e o bloqueio neuroaxial possuem taxas de complicação muito semelhantes, sendo a escolha à critério do anestesiolologista, mas existem alguns fatores como quando a paciente apresenta-se com eclâmpsia, edema pulmonar, níveis reduzidos de consciência, ou sinais/sintomas de edema cerebral que tornam a anestesia geral de melhor escolha dado o risco de complicação materna direta, tais como acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca, e mortalidade.^{4,17} Esta conduta tem como característica ser de rápido efeito e confiável, permitindo o controle da via aérea e da ventilação da paciente além de estabilidade hemodinâmica melhorada quando comparada a anestesia neuro-axial.^{1,9,18}

Entretanto, algumas considerações são importantes nessas pacientes como o edema importante das vias aéreas o que ocasiona um gerenciamento difícil da mesma, a aspiração do conteúdo gástrico também é mais comum nas pacientes gestantes do que não gestantes devido ao relaxamento da junção gastro-esofageana combinadas com as alterações anatômicas ocasionadas pelo aumento uterino, fatores estes que requerem maior atenção durante o manejo destas pacientes.^{1,9,15}

A intubação orotraqueal deve sempre ser realizada quando a anestesia geral é a escolha, mas como essas pacientes já apresentam um nível pressórico elevado deve

sempre permanecer atento para prevenir a exacerbação da hipertensão na resposta reflexa à intubação orotraqueal, para isto algumas drogas são uma boa escolha antes da realização da via aérea definitiva como o esmolol, nitroglicerina, fentanil, remifentanil ou o propofol, que atuam diminuindo a resposta simpática.^{4,16} Caso a intubação endotraqueal falhe, a incisão cirúrgica deve ser realizada apenas quando a paciente puder ser confiavelmente ventilada com uma máscara facial ou máscara laríngea, apesar da alta taxa de sucesso não ofertam proteção contra a aspiração gástrica, portanto, só deve ser realizada em caso de falha.¹

Em torno de 2,5% das pacientes gestantes com pré-eclâmpsia desenvolvem edema pulmonar, sendo uma das principais causas de morte nessas mulheres e é uma causa frequente de internação em terapia intensiva, a razão para isto é a hipertensão arterial e pulmonar associada à gravidez e ao aumento da resistência vascular, além disso a proteinúria atua diminuindo a síntese de albumina hepática o que resulta em menor pressão coloidosmótica contribuindo ainda mais para o vazamento capilar.^{3,18,19,20} A gestante geralmente relata dispneia grave, ansiedade e tosse seca ou acompanhada por secreção serosa ou seroemática.^{19,20} O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na sintomatologia descrita pela mesma e no exame físico que mostra ausculta pulmonar com estertores crepitantes, inicialmente em base mas que podem evoluir, portanto, embora existam exames complementares que auxiliem o início da terapêutica não deve ser postergada até o resultado, pois trata-se de uma emergência obstétrica.^{19,20} O tratamento segue práticas similares à aquelas utilizadas na população não obstétrica, sendo fundamental a monitorização da saturação de oxigênio e a suplementação de oxigênio através de dispositivos de ventilação, não-invasiva ou invasiva, deve ser administrado furosemida intravenosa em bolus de 20 a 40 mg, para promover a venodilatação, seguida por doses repetidas de 40 a 60 mg após aproximadamente 30 minutos, atingindo uma dose máxima de 120 mg.¹⁸ Morfina intravenosa 2 a 5mg, balanço hídrico adequado e posicionamento da paciente de tal forma que a cabeça permaneça elevada também podem ser realizados.¹⁸

Até o momento não se sabe ao certo qual a forma e terapia hídrica deve ser realizada nessas pacientes, pois apesar do baixo volume plasmático há uma grande permeabilidade vascular, portanto, não se é afirmado se essas pacientes se beneficiariam de uma expansão plasmática.^{3,11}

A indução anestésica para anestesia geral em cesariana é realizada hoje em dia mais comumente com o propofol que é capaz de induzir a inconsciência em

aproximadamente 45 segundos, mas é comumente relacionado à hipotensão.¹ A administração de propofol em doses típicas de indução, 2,5 mg/Kg IV, não são relacionadas à alterações no escore de Apgar, mas doses repetidas ou cumulativas, maiores de 9 mg/Kg, podem ocasionar depressão significativa do recém nascido.¹ Outra droga que pode ser utilizada para indução nessas pacientes é o etomidato que tem uma ação rápida e a sua hidrólise resulta em uma duração de ação relativamente curta, quando comparada ao propofol esta droga possui menores efeitos hemodinâmicos materno, contudo apresenta taxas maiores de náuseas, vômitos e aumenta o risco de crises convulsivas, portanto, deve ser evitada em pacientes com eclâmpsia.¹

Os relaxantes musculares mais utilizados são a Succinilcolina e o Rocurônio, e ambos não alteram o tônus da musculatura uterina e na dose padrão são pouco transferidos para o feto.¹ A Succinilcolina, 1 a 1,5 mg/Kg por via intravenosa, tem um rápido início de ação, cerca de 30 a 45 segundos, e uma ação curta, após sua administração essa droga é hidrolisada no plasma e apenas pequenas quantidades são passadas para o feto pois é pouco lipossolúvel.¹ O Rocurônio é uma alternativa, pois permite o relaxamento adequado para intubação endotraqueal em menos de 60 segundos com doses intravenosas de 0,9 a 1,2 mg/Kg, e não é relacionado à fadiga neonatal.¹ Caso a paciente tenha feito uso de sulfato de magnésio, ocorre uma potencialização distinta do efeito de qualquer agente não despolarizante, com período de recuperação mais longo e em alguns casos uma fraqueza muscular exacerbada, portanto, a escolha e a dosagem dos agentes bloqueadores neuromusculares devem levar em conta a interação medicamentosa.¹

Após a indução, a anestesia geral é mantida mais frequentemente por agentes anestésicos voláteis, que auxiliam na redução de incidências de memória materna, entretanto é importante ressaltar que esses anestésicos são altamente lipossolúveis e possuem um baixo peso molecular, sendo prontamente transferidos para o feto.¹ As concentrações fetais dependem tanto das concentrações plasmáticas materna quanto da duração do anestésico peri-parto.¹ É importante ressaltar que todos os anestésicos voláteis são comumente relacionados à perda de sangue aumentada por uma atonia uterina, uma vez que atuam como relaxantes do miométrio.¹

Após o parto a gestão materna é essencial, embora não haja uma queda da tensão arterial nos primeiros dias pós parto a grande maioria dos casos se resolve dentro de uma semana mas pode perdurar por até um mês.⁴ As recomendações atuais para a monitorização das gestantes com pré-eclâmpsia no pós parto é de pelo menos 72 horas,

devendo tratar pressões sanguíneas sistólicas superiores a 150 mmHg ou diastólica superior a 100 mmHg, quando ocorre duas ou mais vezes no intervalo de 4 a 6 horas.⁴ Finalmente, a terapia com sulfato de magnésio deve ser mantida por 24 horas após o parto nas pacientes que desenvolveram crise convulsivas, permanecem hipertensas ou persistem com cefaleia intensa e alterações visuais.⁴

O quadro clínico apresentado pela paciente relatada anteriormente consiste em uma pré-eclâmpsia grave, que evolui com complicações conhecidas como eclâmpsia e edema agudo de pulmão. Isso pode ser confirmado através do exame físico, que apresentava quadro convulsivo generalizado associado a roncos e sibilos em ambos os pulmões, saturação de oxigênio reduzida e pressão arterial elevada.

O sulfato de magnésio é atualmente a droga de escolha no tratamento de crises convulsivas na gestação e também na prevenção da recorrência, sendo superior a outras drogas que são utilizadas na população em geral, como o Diazepam. Seguindo este protocolo atual a paciente realizou uma dose de ataque de sulfato de magnésio ainda na unidade de pronto atendimento com o intuito de cessar a crise convulsiva, e foi mantida em bomba de infusão contínua para impedir a ocorrência.

Por se tratar de uma condição de alta mortalidade materno fetal, a indicação de cesárea de emergência é imprescindível. Durante as buscas nas literaturas referenciadas, podemos notar que quando balanceado os riscos e benefícios entre a anestesia geral e o bloqueio neuro-axial, a primeira modalidade faz-se a de escolha, pois tem como intuito manter uma via aérea segura, impedindo que ocorra uma broncoaspiração do conteúdo gástrico e mantenha os parâmetros ventilatórios satisfatórios, ofertar analgesia e hipnose à paciente e promover melhor cenário para o ato obstétrico através da estabilidade hemodinâmica e do relaxamento muscular.

Inicialmente a paciente foi monitorizada, pois os parâmetros como saturação de oxigênio e pressão arterial, são fundamentais para o acompanhamento durante o ato cirúrgico. Como a mesma já se encontrava em intubação orotraqueal quando admitida no centro cirúrgico foi realizada apenas a manutenção das drogas para realização do ato obstétrico, sendo administrada Fentanil para analgesia, Midazolam para hipnose e Rocurônio para relaxamento muscular, uma vez que esta droga não altera o tônus muscular uterino mas permite melhor mobilidade na cavidade abdominal.

Como a paciente apresentava um quadro de edema agudo de pulmão que é uma das principais causas de mortalidade dessas gestantes, nova dose de furosemida foi realizada de forma fracionada atingindo o valor máximo de 120mg, com o intuito de

reduzir a congestão e melhorar os parâmetros ventilatórios. Outra medida fundamental é o balanço hídrico adequado, sendo muitas vezes é necessário realizar uma restrição volêmica para garantir a redistribuição uma vez que essas pacientes possuem grande permeabilidade vascular.

Devido aos altos valores pressóricos, pressão arterial sistólica acima de 160 mmHg, o uso de Nitroglicerina venosa faz-se necessário, para reduzir os parâmetros e garantir segurança, mantendo a estabilização dos valores tensionais durante o procedimento. Esta droga é a de escolha pois atua também inibindo a resposta simpática à intubação orotraqueal, e com isso impede a resposta reflexa de aumento na pressão arterial.

Após o nascimento do neonato, a paciente foi mantida em anestesia geral através do anestésico volátil Sevoflurano, em uma concentração baixa, de apenas 1%, pois tratava-se de uma droga de manutenção e não de indução e também pelo efeito relaxamento da musculatura, afetando o tônus uterino. Devido ao aumento do risco de atonia uterina o anestésico volátil deve ser realizado em baixas concentrações e associado a administração de ocitocina profilática. Outro fator importante a ser ressaltado no seu uso é a elevada capacidade de perfusão placentária, refletindo no tônus muscular neonatal e diminuindo o Apgar de primeiro minuto, portanto, geralmente é feito após a retirada do neonato.

O surfactante administrado nesse momento é de fundamental importância, uma vez que o líquido presente nos alvéolos pulmonares atua inibindo os pneumócitos II, que são células responsáveis pela produção de surfactante, substância essa que diminui a tensão superficial alveolar e impede o colapso dos mesmos. Essa administração exógena diminui o colapso alveolar ajudando na reexpansão pulmonar, fato este demonstrado pela melhora completa da ausculta pulmonar da gestante.

Posteriormente ao ato cirúrgico a paciente foi encaminhada para unidade de terapia intensiva hemodinamicamente estável, onde seria monitorizada de forma integral e contínua, mostrando boa evolução, sem outras intercorrências.

CONCLUSÃO

Portanto, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia são afecções que podem gerar uma catástrofe na saúde materno fetal. Assim, o reconhecimento precoce dessas enfermidades é de grande importância para a instituição de uma terapêutica adequada minimizando ou coibindo a incidência de óbitos, sendo imprescindível uma abordagem multiprofissional.

Neste caso clínico a paciente foi diagnosticada de forma precoce e eficaz, sendo rapidamente transferida para o serviço de obstetrícia de referência na localidade, onde foi avaliada e direcionada para cesárea de emergência. Tratando-se de técnica anestésica adequada, a anestesia geral foi a de eleição quando comparada ao bloqueio neuroaxial nessas pacientes, por garantir a via aérea, estabilidade hemodinâmica e segurança durante o ato cirúrgico. Nesse caso a eclâmpsia veio acrescida de edema agudo de pulmão, que foi reconhecido e manejado em tempo hábil. Os resultados obtidos foram satisfatórios após as manobras terapêuticas.

Devido a conduta clínica e manejo anestésico adequada a paciente evoluiu bem, sem apresentar novas intercorrências, sendo realizado o desmame ventilatório em um período de 48 horas pós cirúrgicos seguida de alta para enfermaria.

REFERÊNCIAS

1. Eriksson, LI et al. Miller - Anestesia. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. 3576 p.
2. Zuccolotto, EB et al. Anestesia para gestante com síndrome HELLP: relato de caso. Revista Brasileira de Anestesiologia, [s.l.], v. 66, n. 6, p.657-660, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2014.05.013>.
3. Sales, PCA; Franco, NT. Anestesia na gestante com pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, v. 19, n. 4, p.3-12, set. 2009.
4. Dhariwal, NK; Lynde, GC. Update in the Management of Patients with Preeclampsia. Anesthesiology Clinics, [s.l.], v. 35, n. 1, p.95-106, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2016.09.009>.
5. Hofmeyr, R; Matijla, M; Dyer, R. Preeclampsia in 2017: Obstetric and Anaesthesia Management. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, [s.l.], v. 31, n. 1, p.125-138, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2016.12.002>.
6. Henke, VG; Bateman, BT; Leffert, LR. Spinal Anesthesia in Severe Preeclampsia. Anesthesia & Analgesia, [s.l.], v. 117, n. 3, p.686-693, set. 2013. Ovid Technologies
7. Ganem, EM; Castiglia, YMM. Anestesia na Pré-Eclâmpsia. Revista Brasileira de Anestesiologia, Botucatu/SP, v. 52, n. 4, p.481-497, jan. 2002.
8. James, MFM. Magnesium in obstetrics. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, [s.l.], v. 24, n. 3, p.327-337, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.11.004>.
9. Parthasarathy, S et al. Anesthetic management of a patient presenting with eclampsia. Anesthesia: Essays and Researches, [s.l.], v. 7, n. 3, p.307-312, 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0259-1162.123214>.
10. Cárdenas, AIM; Carvajal, J; Lacassie, HJ. Manejo anestesiológico de pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, [s.l.], v. 82, n. 1, p.58-66, fev. 2017. SciELO Comision Nacional de Investigacion Cientifica Y Tecnologica (CONICYT). <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262017000100008>.
11. Hussain KZ. Preeclampsia/Eclampsia: An Insight into the Dilemma of Treatment by the Anesthesiologist. Acta Med Iran. 49(9):564-574.

12. Barbosa, FT et al. Applications of Magnesium Sulfate in Obstetrics and Anesthesia. *Brazilian Journal Of Anesthesiology*, [s.l.], v. 60, n. 1, p.104-110, jan. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0034-7094\(10\)70013-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0034-7094(10)70013-1).
13. Dean, C; Douglas, J. Magnesium and the obstetric anaesthetist. *International Journal Of Obstetric Anesthesia*, [s.l.], v. 22, n. 1, p.52-63, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.10.003>.
14. Xu, S; Shen, X; Wang, F. Pesando riscos e benefícios: lições aprendidas com as intervenções terapêuticas de um caso com pré-eclâmpsia grave. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, [s.l.], v. 63, n. 3, p.290-295, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942013000300011>.
15. Aya, AGM; Vialles, N; Ripart, J. Anesthésie et prééclampsie. *Annales Françaises D'anesthésie Et de Réanimation*, [s.l.], v. 29, n. 5, p.141-147, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2010.03.014>.
16. Leffert, LR. What's new in obstetric anesthesia? Focus on preeclampsia. *International Journal Of Obstetric Anesthesia*, [s.l.], v. 24, n. 3, p.264-271, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2015.03.008>.
17. Sobhy, S et al. Type of obstetric anesthesia administered and complications in women with preeclampsia in low- and middle-income countries: A systematic review. *Hypertension In Pregnancy*, [s.l.], v. 36, n. 4, p.326-336, 2 out. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10641955.2017.1389951>.
18. Dennis, AT. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia*, [s.l.], v. 67, n. 9, p.1009-1020, 26 jun. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07195.x>.
19. Ponce, VAA et al. Edema agudo del pulmón en una gestante. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, Havana, v. 41, n. 1, p.65-70, mar. 2015. Havana.
20. Dennis, AT; Solnordal, CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia*, [s.l.], v. 67, n. 6, p.646-659, 15 mar. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07055.x>.

A RELAÇÃO ENTRE A ARTRITE PÓS-CHIKUNGUNYA E A ARTRITE REUMATOIDE

A RELATIONSHIP BETWEEN POST-CHIKUNGUNYA AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Lucas C. A. Coelho¹; Pedro H. N. Cezar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: artrite reumatóide; febre Chikungunya; inter-relação.
Keywords: rheumatoid arthritis; Chikungunya fever; interrelation.

RESUMO

Introdução: A febre Chikungunya tem crescido cada vez mais em nosso país. Em 2019, já foram registrados 110.627 casos prováveis de Chikungunya. A doença é capaz de evoluir para a forma crônica, que possui diversas características em comum com a artrite reumatoide. Hoje, sabe-se que a incidência dos pacientes que tiveram a febre Chikungunya e apresentam artrite ou artralgia a longo prazo varia de 50 até 90%. A artrite reumatóide é considerada a apresentação inflamatória mais comum após o episódio de febre chikungunya. **Objetivos:** Objetivos Primários: conduzir uma revisão de literatura a fim de identificar as relações entre a artrite reumatóide e a doença articular inflamatória crônica pós-chikungunya. Objetivo secundário: Identificar a conduta mais correta frente às manifestações crônicas da doença viral. **Métodos:** As bases de dados utilizadas para a confecção foram a LILACS, Scielo e PubMed. **Resultados e Discussão:** O que mais chama a atenção são as bases fisiopatológicas em comum das duas doenças. O diagnóstico sorológico da doença viral é importante para o tratamento de suas manifestações crônicas e a terapêutica possui várias drogas já consagradas para o tratamento da AR, existindo recomendações específicas para o uso de cada uma delas. **Conclusão:** Apesar de existirem características em comum entre as duas doenças, não foi possível dizer se a infecção pelo vírus é fator de risco para AR. Entretanto diversos aspectos clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos semelhantes às duas doenças são relatados na literatura.

¹ Aluno do Curso de Graduação do Unifeso. lucascaraline2@gmail.com.

² Professor do Curso de Graduação do Unifeso.

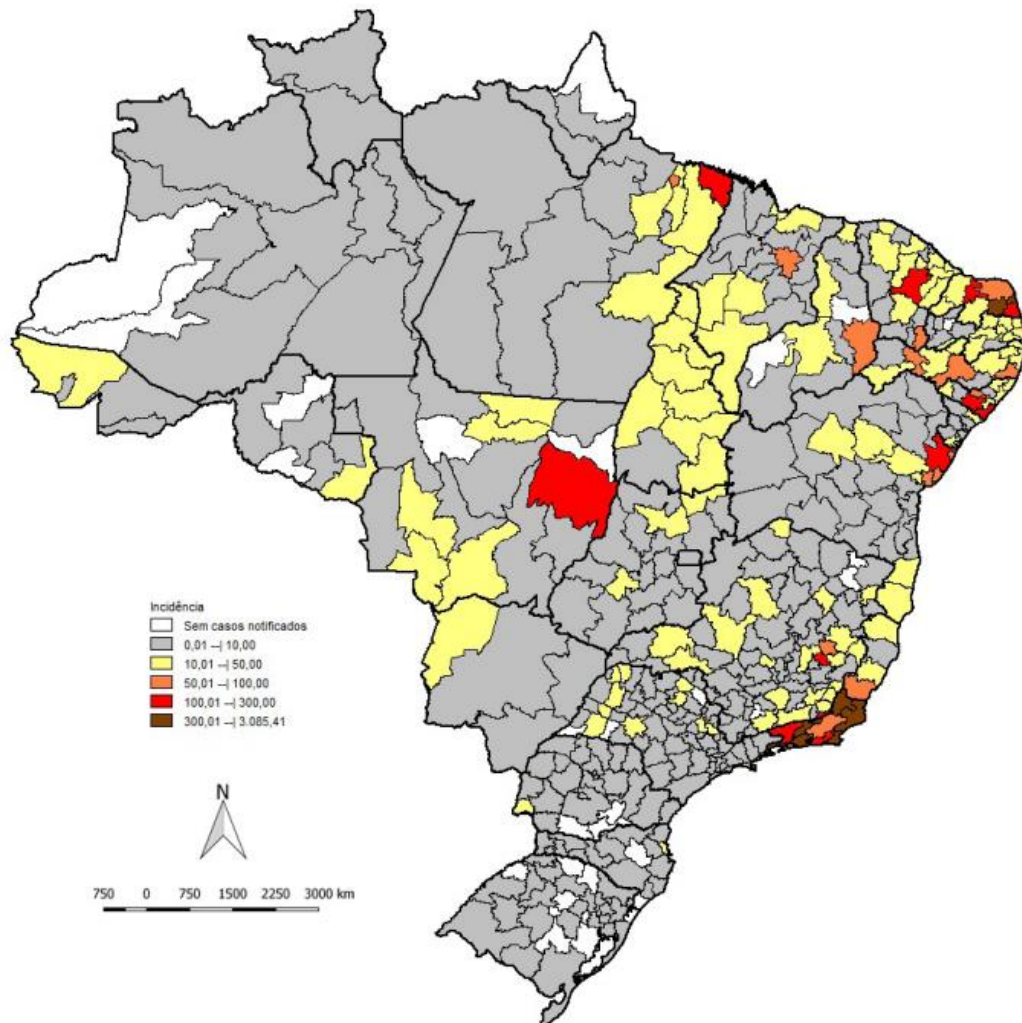
ABSTRACT

Background: Chikungunya fever is growing progressively in our country. By 2019, there have been 110,627 probable cases of Chikungunya. The disease can develop into a chronic form that has several features in common with rheumatoid arthritis (RA). Today, it is known that the incidence of Chikungunya fever patients with long-term arthritis or arthralgia ranges from 50 to 90%. Rheumatoid arthritis is considered the most common inflammatory presentation following the episode of chikungunya fever. **Objectives:** Primary: to conduct a literature review in order to identify the relation between rheumatoid arthritis and chronic inflammatory joint disease after chikungunya. Secondary: To identify the correct approach to the chronic manifestations of viral disease. **Methods:** As a database used to make items from LILACS, SciELO and PubMed. **Results and discussion:** The most striking factor is the common pathophysiological basis of the two diseases. Serological diagnosis of viral disease is important for the treatment of its chronic and therapeutic manifestations. There are several drugs already established for the treatment of RA, with specific requirements for the use of each one. **Conclusion:** Although there are common resources between the two diseases, it was not possible to relate virus infection to a risk factor for RA. However, several clinical, pathophysiological and therapeutic aspects related to both diseases are reported in the literature.

INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya foi isolado do soro de pacientes e mosquitos infectados pela primeira vez em 1953, durante uma epidemia na Tanzânia¹. Em 2004, ele reapareceu no Quênia e nas Ilhas Comoro, com cerca de 5.000 casos notificados¹. Entre 2005 e 2006, atingiu outras ilhas do Oceano Índico e, posteriormente, o continente asiático. Na Índia, em 2006, foram confirmados 1,5 milhões de casos de febre chikungunya¹. No final de 2013, a Organização Pan-Americana de Saúde confirmou sua transmissão autóctone na ilha de São Martinho, no Caribe¹. No Brasil, os primeiros casos autóctones foram confirmados em setembro de 2014 em Oiapoque (AP) e Feira de Santana (BA)². Em 2019, até a semana epidemiológica 34, foram registrados 110.627 casos prováveis de chikungunya no país, cerca de 30 mil a mais que no mesmo período do ano anterior³. Sua distribuição geográfica encontra-se na Figura 1.

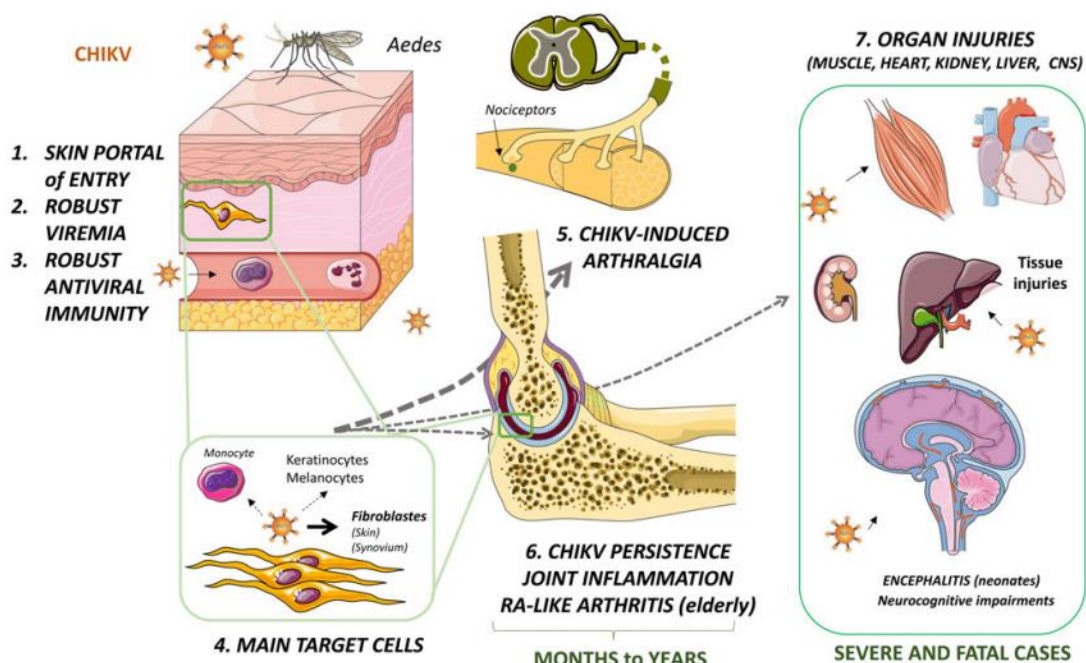
Figura 1. Distribuição de incidência de casos prováveis de chikungunya por Região de Saúde, até a Semana Epidemiológica 34, Brasil, 2019. Fonte: Ministério da Saúde³.



A doença é transmitida pelas fêmeas de duas espécies de mosquitos do gênero *Aedes*: *aegypti* e *albopictus*. Em humanos, o vírus primeiro se multiplica nos fibroblastos localizados na epiderme, depois macrófagos e finalmente se disseminam através do sistema linfático¹. O exantema maculopapular ou morbiliforme descrito na doença parece ser resultado de um processo inflamatório da pele que mobiliza queratinócitos, células de Langerhans e fibroblastos em resposta à infecção viral⁴. Seu período de incubação varia de 2-12 dias e, na medida em que novas partículas caem na corrente sanguínea, outros tecidos vão sendo infectados, principalmente o fígado e as articulações e, quando atingem todo o organismo, aparecem os sinais e sintomas da doença (Figura 2)^{1,4}. Geralmente, ocorre uma doença auto-limitada com total eliminação do vírus do organismo pelo sistema imune através de respostas mediadas via IFN-1 α/β e produção de imunoglobulinas (Ig) G e M^{1,2}.

Figura 2. Células e órgãos-alvo do vírus Chikungunya em humanos. O vírus primeiro se multiplica nos fibroblastos localizados na epiderme, depois macrófagos e finalmente se disseminam através do sistema linfático para seus principais órgãos-alvo⁴. Fonte:

Philippe Gasque



Hoje, sabe-se que a incidência dos pacientes que tiveram a febre Chikungunya e apresentam artrite ou artralgia a longo prazo, varia de 50 até 90%^{5,6}. A artrite reumatóide (AR) é considerada a apresentação inflamatória mais comum após o episódio de febre chikungunya e, além disso, existem aspectos em comum entre essas duas doenças que serão discutidos nesta revisão⁷. Por isso, devido ao impacto socioeconômico que esta doença pode acarretar ao longo dos anos na população brasileira, justifica-se o interesse na busca de dados que descrevem as manifestações crônicas e reumáticas dessa arbovirose, bem como na melhor conduta a ser tomada frente a um paciente que se encontre nessas condições.

OBJETIVOS

Objetivos Primários

Conduzir uma revisão de literatura a fim de identificar as relações entre a artrite reumatóide e a doença articular inflamatória crônica pós-chikungunya.

Objetivo secundário

Identificar a conduta mais correta frente às manifestações crônicas da doença viral.

MÉTODOS

Foram buscados os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) envolvendo as duas doenças e que seriam utilizados para a pesquisa nas determinadas bases de dados. Os melhores caracterizados foram: artrite reumatoide, febre Chikungunya e inter-relação. Como critério de inclusão usou-se os artigos que discutiam a inter-relação entre as duas doenças, que utilizassem a língua inglesa e que fossem publicados nos últimos 5 anos, visando trazer o que há de mais novo para a elaboração desta revisão. O critério de exclusão utilizado foi a análise crítica do conteúdo discutido nas publicações encontradas, retirando aquelas que não se aprofundavam sobre os dois principais temas, que seriam a febre Chikungunya e a artrite reumatoide. Além disso, foram excluídos os artigos publicados há mais de 5 anos e que não utilizavam a língua inglesa ou portuguesa.

No Pubmed, foram encontrados 52 artigos. Ao se aplicar os filtros de idioma (inglês) e das publicações feitas nos últimos 5 anos, restaram 34, dos quais 15 foram escolhidas para esta revisão. No Scielo foram encontrados apenas 2 artigos, que não discutiam a relação entre as duas doenças e, por isso, não foram incluídos nesta revisão. Na base de dados LILACS, 3 artigos foram encontrados, onde apenas um citava a relação entre as duas doenças. Entretanto este não foi incluído nesta revisão porque sua discussão não foi considerada suficientemente relevante.

Base de Dados	Encontrados	Incluídos
PUBMED	52	15
SCIELO	2	0
LILACS	3	0

Também foram utilizados o boletim epidemiológico volume 50 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e as Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O vírus Chikungunya pertence ao gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae* é composto por uma fita simples de RNA, com um capsídeo icosaédrico e um envelope de membrana, sendo que existem 3 diferentes genótipos virais de acordo com a localização geográfica em que foram identificados: o do Oeste Africano, o Asiático e o Leste/Central/Sul Africano^{1,2}.

A principal forma de transmissão acontece através da picada da fêmea de duas espécies do *Aedes*: o *aegypti* e o *albopictus* e, por isso, a doença tem sua incidência aumentada em períodos de chuvas intensas e temperaturas aumentadas, que intensificam sua reprodução^{1,2}. Existem dois ciclos de transmissão: o silvestre, que envolve principalmente primatas e ainda é o mais comum na África, e o urbano, que predomina nos países sul-americanos¹.

Quanto à fisiopatologia, sabemos que a proteína *proibitina-1* (PHB-1), geralmente localizada na mitocôndria, parece ser o principal receptor viral dentro da célula¹. Essa proteína exerce ações tanto na proliferação celular, quanto no processo de apoptose e é alterada quando há concentrações elevadas de interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)¹.

Hoje sabe-se que a incidência dos pacientes que tiveram a febre Chikungunya e apresentam artrite ou artralgia a longo prazo, varia de 50 até 90%^{5,6}. O vírus parece ser sequestrado para o interior do tecido sinovial, onde poderá causar uma resposta inflamatória aguda ou crônica e seguir se replicando no interior de macrófagos locais⁷. Por isso, considera-se que os macrófagos têm função ambígua na infecção pelo vírus Chikungunya: se por um lado eles participam do controle da fase aguda da doença, por outro eles servem como células-alvo e possibilitam que haja replicação por um período maior⁷.

A artrite reumatóide (AR) é considerada a apresentação inflamatória mais comum após o episódio de febre chikungunya⁷. Sabe-se que a artralgia crônica pelo vírus Chikungunya possui muitos mediadores celulares e imunes comuns ao processo fisiopatológico da AR^{6, 7}. O aumento de interferon-alfa (IFN- α), interleucina (IL)-5, IL-6, IL-10, IL-7, IL-15 é visto nas duas doenças⁸.

Outra vertente defende que ambas alteram a homeostase óssea, causando um desequilíbrio entre os osteoclastos e osteoblastos^{8, 9}. Estudos demonstraram que a relação RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand): OPG (osteoprotegerina) aumenta, causando remodelamento ósseo constante que favorece a perpetuação da artrite e artralgia^{8, 9}. O RANKL é uma citocina que estimula a diferenciação de osteoclastos - principais células envolvidas na reabsorção óssea - ao se ligar ao seu receptor RANK, enquanto a OPG inibe este mesmo receptor, ou seja, estimula a formação óssea^{8, 9}.

Também se observou que pode haver mimetismo molecular entre uma glicoproteína viral específica e proteínas teciduais do hospedeiro que causaria distúrbios

reumatológicos^{8, 9}. O experimento baseou-se na aplicação de peptídeos virais em camundongos, onde observou-se uma intensa inflamação muscular, sendo possível que os autores chegassem a tal conclusão⁸. Outro ponto que reforça a ideia deste mimetismo é que o vírus Chikungunya foi apontado como um dos agentes etiológicos com maior facilidade de interação com a HLA-DR, o principal determinante genético da AR^{8, 10}.

Cerca de 36% dos pacientes que tiveram a doença viral preenchem os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Européia Contra o Reumatismo (EULAR), entretanto a positividade do fator reumatóide (FR) e anticorpos anti-peptídeoscitrulinados (ACPA) varia muito nos poucos estudos feitos até o momento e, por isso, ainda não se pode comprovar se a infecção pelo vírus Chikungunya é um fator de risco para o desenvolvimento de AR^{7, 11, 12}. Por exemplo, enquanto em alguns estudos a positividade do FR chega a 57%, em outros todos os pacientes foram não-reagentes⁷.

O nome Chikungunya vem da linguagem *Bantu* do povoado Makonde e significa “aquele que se dobra”, devido à postura adotada pelos doentes com artralgia intensa⁴. Três fases evolutivas são descritas na doença: aguda, com duração de 7 a 14 dias; subaguda, com duração de até 90 dias; e crônica, com duração dos sintomas por mais de 90 dias².

A infecção aguda é sintomática em até 97% dos casos². Diversos sintomas podem ocorrer: febre, cefaleia, astenia, mialgia, náuseas/vômitos, diarreia, fotofobia, dor retro orbital, conjuntivite, dor axial, exantema maculopapular com ou sem prurido, edema de face e extremidades, linfadenopatia cervical ou generalizada^{1, 2}. Contudo, o que mais chama atenção são a artralgia e/ou artrite já no início da doença, acometendo até 100% dos pacientes². Geralmente são incapacitantes, apresentam padrão simétrico e poliarticular, acometendo mãos, punhos, tornozelos e pés^{1, 2, 5}. Na fase subaguda ocorre a persistência das manifestações articulares, com aparecimento ainda de bursite e tenossinovite, associadas a rigidez matinal e astenia, com evolução contínua ou intermitente².

Estudos demonstram que a 14,4 até 87,2% dos pacientes evoluirão para a forma crônica, com queixas persistentes ou recidivantes, envolvendo poli ou oligoartralgia, geralmente simétrica, predominando em mãos, punhos, tornozelos e joelhos, podendo ocorrer simultaneamente a quadros de rigidez matinal e edema articular^{1, 2}. O joelho parece ser a articulação mais acometida⁵. Outras manifestações menos comuns são neuropatias, síndrome da boca ardente, síndrome do túnel do carpo, desordens

cerebrais, parestesias e distúrbios gastrointestinais¹.

Um estudo realizado na República Dominicana comparou dois grupos de pacientes: um de 514 indivíduos com quadros articulares devido à febre Chikungunya e outro de 53 com diagnóstico de artrite reumatóide estável, em tratamento à base de drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs) e terapia biológica que tiveram a infecção comprovada¹³. Demonstrou-se, que em ambos os grupos o sexo feminino foi o mais acometido (86 e 88%), a média de idade foi semelhante (53.7 e 51.8 anos) e que a infecção pelo vírus Chikungunya foi capaz de recidivar a sintomatologia dos pacientes com AR, entretanto o quadro agudo foi controlado apenas com sintomáticos, não sendo necessário alterar o tratamento que esses pacientes já realizavam antes da doença¹³.

São fatores que se associam a pior prognóstico e à cronicidade: sexo feminino, idade maior que 40 anos, envolvimento articular proeminente na fase aguda, doença articular prévia, *diabetes mellitus*, aumento de IL-6, proteína C reativa e hiperferritinemia^{2, 7, 12}.

Existem doenças autoimunes que se apresentam de maneira parecida com a febre Chikungunya, mesmo em sua fase aguda². A doença de Still cursa com febre, exantema, artralgia/artrite, leucocitose e aumento de transaminases². O lúpus eritematoso sistêmico geralmente é acompanhado de febre, linfopenia, manifestações articulares, cutâneas, pulmonares, renais e neurológicas e pode ser confundido com infecção grave pelo vírus Chikungunya². Na fase subaguda e crônica, o principal diagnóstico diferencial será feito com doenças reumatológicas crônicas, principalmente a artrite reumatóide (artrite simétrica, que compromete punhos, mãos e tornozelos) e a espondilite anquilosante (homens jovens com comprometimento de enteses, fáscias e lombalgia inflamatória)².

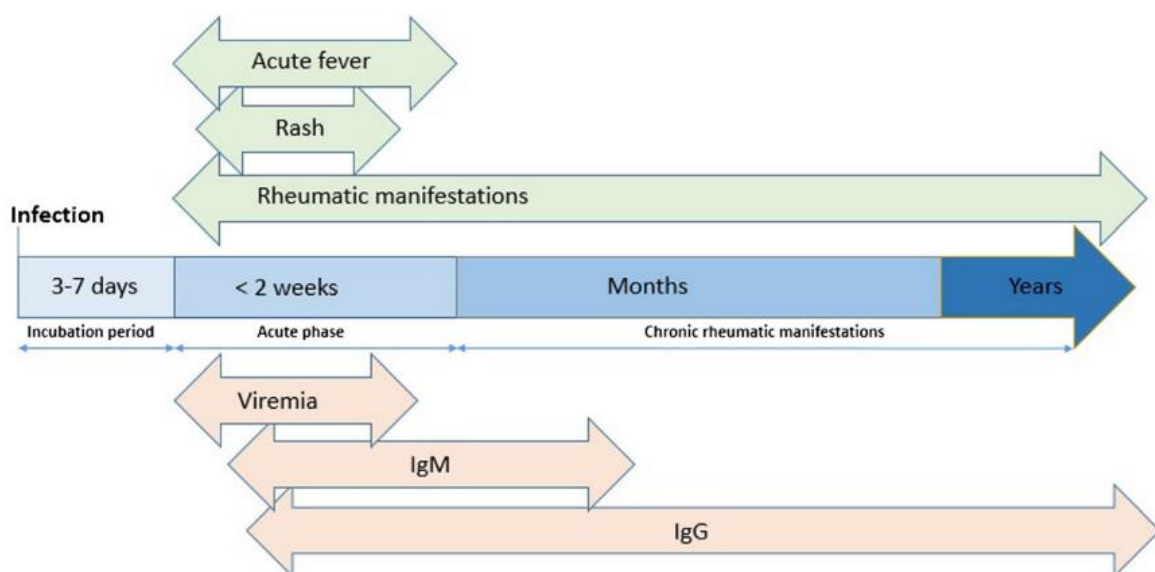
Por isso, sempre que houver dúvida quanto ao diagnóstico diferencial entre a febre Chikungunya e as demais doenças, as sorologias específicas poderão ser solicitadas^{2, 7}. Os principais métodos disponíveis são a detecção do RNA genômico viral (por reação em cadeia da polimerase - PCR) e os testes sorológicos (Elisa)^{2, 7, 14}. Segundo o Ministério da Saúde, tanto o genoma viral quanto as sorologias só devem ser solicitadas em casos atípicos ou graves². O PCR detecta o RNA viral já na fase aguda (≤ 8 dias), enquanto as sorologias apresentam melhor desempenho em períodos diferentes: IgM após 7 a 10 dias e IgG após 10 a 14 dias^{2, 7, 14}. Vale ressaltar que para tratamento da fase crônica da doença, é necessário que o diagnóstico laboratorial seja

realizado². A Figura 3 mostra a evolução da doença correlacionando com os marcadores virais.

Para o manejo da fase aguda, deve-se evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), salicilatos e corticoides^{2, 5, 9}. Recomenda-se o uso de analgésicos comuns (paracetamol e dipirona) e/ou opioides fracos (codeína e tramadol) em casos de dor intensa ou refratária^{2, 7, 9, 10}. Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina) ou anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina e carbamazepina) podem ser usados se a dor apresentar características neuropáticas como sensação de choque, agulhadas, formigamentos, queimação e fisgadas².

Os AINES podem aumentar o risco de sangramentos na dengue e por isso são contraindicados na fase aguda, uma vez que pode haver dificuldade para diferenciar as duas doenças². Entretanto seu uso deve ser individualizado e se torna seguro após o sétimo dia de doença, quando o diagnóstico de dengue pode ser afastado por exames sorológicos².

Figura 3. Evolução das manifestações clínicas e os biomarcadores da infecção pelo vírus Chikungunya. Fonte: C. Hua⁵.



O papel das DMARDS (usadas na artrite reumatoide) na fase aguda da doença permanece incerto^{2, 5, 7, 9, 10, 15}. As drogas antimaláricas (hidroxicloroquina, por exemplo) foram capazes de inibir a replicação viral *in vitro*, porém seu uso não foi capaz de produzir melhora sintomática e diminuir a carga viral e, por isso, não são recomendadas neste momento^{2, 5, 7, 9, 10, 15}. Nas fases subaguda e crônica, as evidências também são escassas sobre seu impacto na sintomatologia e evolução da doença^{2, 5, 9, 10}. Porém, especialistas da Sociedade Brasileira de Reumatologia defendem que é uma droga a ser utilizada no

intuito de poupar o tratamento com corticoides, além de ser uma droga mais fácil de ser manuseada do que o metotrexato (MTX)². Seu uso recomendado é na dose de 6,5 mg/kg/dia por 6 semanas².

Os corticoides também não apresentam benefício durante a fase aguda^{2, 5, 7, 9, 10}. Seu uso fica restrito para a fase subaguda e crônica, onde observou-se diminuição significativa dos sintomas articulares na dose de 10 mg/kg/dia de prednisona, por 6 a 8 semanas e com retirada lenta e progressiva, para evitar recidiva dos sintomas articulares². As infiltrações locais também podem ser realizadas com boa resposta². Deve-se levar em conta que a imunossupressão pode ser deletéria nesses pacientes porque, mesmo na fase crônica, podem ser encontrados RNA e antígenos virais nos tecidos e, além disso, são drogas que podem levar à descompensação de doenças preexistentes, como *diabetes mellitus*, glaucoma, obesidade e hipertensão arterial sistêmica^{2, 7, 15}.

O MTX, droga já consagrada no tratamento da AR, é efetivo e apresenta bom nível de evidência nas manifestações articulares crônicas da febre Chikungunya^{2, 5, 7 - 9, 16}. Ele inibe citocinas pró inflamatórias como IL-1, IL-8 e TNF- α ^{8, 9}. Algumas diretrizes o colocam como droga de primeira escolha nesses casos, porém, para a Sociedade Brasileira de Reumatologia, ela é preservada para os pacientes que estão na fase crônica da doença e que têm dificuldade de retirada do corticoide ou apresentem sintomas persistentes a despeito do tratamento inicial². A dose recomendada é de 10 a 25 mg/semana, por um período média de 3 meses².

A sulfassalazina é uma droga de segunda escolha no manejo da sintomatologia persistente por apresentar nível de evidência baixo ou muito baixo^{2, 5, 7}. Ela é indicada em casos em que o MTX possui contraindicações, como insuficiência renal grave ou aleitamento materno^{2, 7}. A dose recomendada é de 2 a 3 g/dia².

A terapia biológica é considerada uma grande opção terapêutica nos pacientes com doenças inflamatórias crônicas como AR, espondilite anquilosante e doença inflamatória intestinal^{2, 5, 7}. A primeira classe estudada e utilizada por reumatologistas foi a dos inibidores de fator de necrose tumoral (anti-TNF)². A recomendação geral é que se use essas drogas apenas em casos que foram refratários a todas as drogas descritas anteriormente, lembrando que o acesso do paciente à medicação é levada em consideração e que o Ministério da Saúde só libera o uso dessas drogas para pacientes com AR, espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal, artrite psoriásica e artrite idiopática juvenil².

Novas medicações, ainda não testadas em humanos, estão sendo desenvolvidas e merecem destaque: os anticorpos humanos anti-vírus Chikungunya e o CLTA4-Ig¹⁷. O estudo feito pela Universidade de Washington utilizou camundongos com manifestações inflamatórias devido à infecção pelo vírus Chikungunya e ambas as drogas foram eficazes em diminuir o envolvimento articular pelo vírus¹⁷.

Existem medidas não farmacológicas durante as fases subaguda e crônica que podem ser orientadas ao paciente: exercícios de intensidade leve a moderada e calor nas articulações acometidas². Entretanto, são medidas que possuem nível de evidência baixo ou muito baixo².

CONCLUSÃO

As relações clínico-laboratoriais entre a artrite pós-Chikungunya e AR são comprovadas cientificamente, entretanto não se pode dizer que a infecção viral seria um fator de risco para a doença reumática. Sabe-se que a doença articular relacionada à arbovirose pode apresentar-se de diversas maneiras, inclusive de forma muito parecida com a AR. Existem semelhanças no processo fisiopatológico das duas doenças, principalmente no envolvimento de citocinas inflamatórias específicas e de interação do vírus com a célula do hospedeiro.

Frente a um dado epidemiológico favorável à infecção pelo vírus Chikungunya, deve-se documentar laboratorialmente a doença a fim de prever complicações futuras (como o acometimento articular), tratando-as de maneira precoce e o mais adequadamente possível, uma vez que as manifestações crônicas da doença, quando não abordadas, são muitas vezes incapacitantes. Além disso, a confirmação sorológica pregressa auxilia no diagnóstico diferencial das manifestações a longo prazo da doença.

O tratamento da doença viral varia conforme a fase evolutiva na qual o paciente se encontra. Vale ressaltar que a fase crônica possui diversas drogas já consagradas no manejo da AR (como as DMARDS, MTX, corticosteroides e terapia biológica) e que são também efetivas no acometimento articular da doença viral, seguindo sempre um escalonamento de propostas terapêuticas. Novas drogas ainda estão em processo de validação, ainda sem estudos em humanos, e poderão dar um desfecho melhor para as demais limitações impostas pela doença.

REFERÊNCIAS

1. Bautista-Reyes E, Núñez-Avellaneda D, Alonso-Palomares LA, Salazar MI. Chikungunya: Molecular Aspects, Clinical Outcomes and Pathogenesis. Rev Invest Clin. 2017 Nov-Dec;69(6):299-307.

2. Marques CDL et. al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. *RevBrasreumatol*. 2017;57(S2):S421–S437.
3. Boletim Epidemiológico número 22. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Volume 50. Set. 2019.
4. Gasque P, Bandjee MC, Reyes MM, Viasus D. Chikungunya Pathogenesis: From the Clinics to the Bench. *J Infect Dis*. 2016 Dec 15;214(suppl 5):S446-S448.
5. Hua C, Combe B. Chikungunya Virus-Associated Disease. *CurrRheumatol Rep*. 2017 Oct 5;19(11):69.
6. Tanay A. Chikungunya virus and autoimmunity. *CurrOpinRheumatol*. 2017 Jul;29(4):389-393.
7. Runowska M, Majewski D, Niklas K, Puszczewicz M. Chikungunya virus: a rheumatologist's perspective. *ClinExpRheumatol*. 2018 May-Jun;36(3):494-501. Epub 2018 Mar 2.
8. Amaral JK, Sutaria R, Schoen RT. Treatment of Chronic Chikungunya Arthritis With Methotrexate: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Oct;70(10):1501-1508.
9. Sutaria RB, Amaral JK, Schoen RT. Emergence and treatment of chikungunya arthritis. *CurrOpinRheumatol*. 2018 May;30(3):256-263.
10. Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):273-8.
11. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):461-468.
12. Sepúlveda-Delgado J et. al. nflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. *ClinRheumatol*. 2017 Mar;36(3):695-699.
13. Rosario V et. al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1285-7.
14. Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res ClinRheumatol*. 2014 Dec;28(6):935-59.
15. Miner JJ et. al. Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1214-1220.
16. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin.
17. Miner JJ. Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis. *SciTransl Med*. 2017 Feb 1;9(375).

MUCOPOLISSACARIDOSE IIIB – INCIDÊNCIA EM TERESÓPOLIS/RJ

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IIIB – INCIDENCE IN THE CITY OF TERESOPOLIS/RJ

Fellipe C C Batista¹; Isaías S Paiva²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Mucopolissacaridose III, Incidência, Epidemiologia
Keywords: Mucopolysaccharidosis III, Incidence, Epidemiology

RESUMO

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPSs), são doenças metabólicas hereditárias raras, causadas pela deficiência de uma enzima lisossomal, necessária para catabolizar os glicosaminoglicanos (GAGs). Atualmente 11 deficiências enzimáticas estão envolvidas em MPS, produzindo sete fenótipos clínicos, classificadas em tipo I, II, III, IV, VI, VII e IX, de acordo com a deficiência enzimática específica. A MPS III ou Síndrome de Sanfilippo é subdividida em quatro subtipos: III-A, III-B, III-C e III-D, de acordo com a deficiência enzimática. A incidência global da MPS é 1:25.000 a 1:45.000. A incidência da MPS III varia de 0,004/100.000 a 2,40/100.000, sendo mais frequente em países do sul da Europa. No Brasil, a incidência é muito inferior, estimando-se 0,09/100.000.

Objetivo: Relatar três pacientes com diagnóstico de MPS III e estimar sua incidência no município de Teresópolis. **Métodos:** estudo descritivo constando de relato de caso e estimativa da incidência da MPS III em Teresópolis. **Resultados:** **Probanda 1** – GCB, 13 anos, feminino, branca. Mãe Gesta III, Para III. Nasceu de parto cesáreo no termo; pesou 3,3 Kg e mediu 51 cm. Sintomas neurológicos proeminentes após sete anos idade. Ensaio enzimático NAGLU diminuído. **Probando 2** – PFC, 22 meses, masculino, branco. Referido por fenótipo MPS. Quinto filho de pais consanguíneos. Nasceu parto cesáreo, termo; pesou 2,7 Kg, mediu 47 cm. Ensaio enzimático para NAGLU indetectável. **Probanda 3** - MECO, 31 meses, feminino. Primeira filha de pais consanguíneos. Nasceu parto cesáreo, termo; pesou 4,2 Kg, mediu 51 cm. Os três probandos são naturais de Teresópolis/RJ, filhos de pais consanguíneos, evoluíram com atraso do DNPM e apresentavam fenótipo típico MPS e hepatoesplenomegalia. A incidência estimada de MPS III na cidade Teresópolis é superior à incidência global e brasileira. **Considerações**

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO. fellipeccarlossm@hotmail.com.br

² Professor Adjunto Pediatria e Genética do Curso de Medicina do UNIFESO. Ispaiva.gen@gmail.com

Finais: A probanda 1 apresentava sintomas neurológicos predominantes, enquanto os probandos 2 e 3 tinham sintomas somáticos predominantes e precoces, o que não é habitual na MPS III. Todos os pacientes eram filhos de pais consanguíneos e apresentavam o fenótipo típico de MPS. A incidência de MPS III de 1,6/100.000 é muito alta em relação à incidência global e brasileira.

ABSTRACT

Background: Mucopolysaccharidoses (MPSs), are rare inherited metabolic diseases, caused by the deficiency of a lysosomal enzyme, necessary to catabolize glycosaminoglycans (GAGs). Currently 11 enzyme deficiencies are involved in MPS, producing seven clinical phenotypes, classified as type I, II, III, IV, VI, VII and IX, according to the specific enzyme deficiency. MPS III or Sanfilippo Syndrome is subdivided into four subtypes: III-A, III-B, III-C and III-D, according to the enzyme deficiency. The overall incidence of MPS is 1/25,000 to 1/45,000. The incidence of MPS III ranges from 0.004/100,000 to 2.40/100,000, being more frequent in southern European countries. In Brazil, the incidence is much lower, estimated at 0.09/100,000. **Objective:** To report three patients diagnosed with MPS III and estimate its incidence in the city of Teresópolis. **Methods:** a descriptive study consisting of a case report and an estimate of the incidence of MPS III in Teresópolis. **Results:** **Proband 1** - GCB, 13 years old, female, white. Mother Gestation III, Parity III. He was born by cesarean delivery at term; weighed 3.3 kg and measured 51 cm. Prominent neurological symptoms after seven years of age. Decreased NAGLU enzyme assay. **Proband 2** - PFC, 22 months, male, white. Referred to by MPS phenotype. Fifth child of consanguineous parents. He was born by cesarean delivery at term; weighed 2.7 kg, measured 47 cm. Undetectable NAGLU enzyme assay. **Proband 3** - MECO, 31 months, female. First daughter of consanguineous parents. She was born by cesarean delivery at term; weighed 4.2 kg, measured 51 cm. The three probands are native of Teresópolis/RJ, children of consanguineous parents, evolved with delay of the DNPM and presented typical MPS phenotype and hepatosplenomegaly. The estimated incidence of MPS III in Teresópolis is higher than the global and Brazilian incidence. **Final Considerations:** Proband 1 had predominant neurological symptoms, while proband 2 and 3 had predominant and early somatic symptoms, which is not usual in MPS III. All patients were children of consanguineous parents and had the typical MPS phenotype. The incidence of MPS III of 1.6/100,000 is very high in relation to the global and Brazilian incidence.

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPSs), são um grupo heterogêneo de doenças metabólicas hereditárias raras, causadas pela deficiência de uma enzima lisossomal, necessária para catabolizar carboidratos complexos conhecidos como mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAGs), com consequente acúmulo lisossomal de GAGs nos tecidos, resultando em sinais e sintomas permanentes e progressivos^{1, 2}.

Atualmente 11 diferentes deficiências enzimáticas estão envolvidas em MPS, produzindo sete fenótipos clínicos distintos, classificadas em tipo I, II, III, IV, VI, VII e IX, de acordo com a deficiência enzimática lisossômica específica³.

A Mucopolissacaridose III, também designada como Síndrome de Sanfilippo⁴ é subdividida em quatro subtipos: III-A, III-B, III-C e III-D, e cada subtipo é causado pela deficiência de uma enzima específica. Na MPS IIIA a enzima deficiente é heparan-N-sulfatase; na MPS IIIB, a alfa-N-acetilglucosaminidase (NAGLU); na MPS IIIC, a acetilCoA-alfa-glucosamina acetiltransferase e na MPS IIID a N-acetilglucosamina 6-sulfatase⁵⁻⁷.

A incidência total de MPS é aproximadamente: 1:25.000 a 1:45.000³ nascimentos, sendo a MPS I e a IV as mais comuns e a tipo VII a mais rara⁸. A incidência da MPS III varia de 0,004/100.000 no Sri Lanka⁹ a 2,40/100.000 em Portugal¹⁰. As maiores incidências de MPS III tem sido relatada em países do sul da Europa como Alemanha (1,57/100.000)¹¹, Holanda (1,89/100.000)¹² e Portugal (2,4/100.000)¹⁰. No Brasil, a incidência é muito inferior, estimando-se 0,09/100.000¹³.

A MPS IIIA é globalmente a forma mais comum de MPS III, a MPS IIIB é mais comum nas populações do sul da Europa e a MPS IIID tem uma prevalência maior nas populações italiana e turca. Os subtipos MPS IIIA e MPS IIIB são os mais comumente observados, com incidência estimada de 1/100.000 e 0,5/100.000, respectivamente¹⁴.

OBJETIVO

Relatar três pacientes com diagnóstico de MPS III e estimar a incidência da MPS III no município de Teresópolis/RJ.

MÉTODOS

Estudo descritivo constando de relato de caso.

Os dados para o relato dos casos foram obtidos por consulta aos prontuários dos probandos no Ambulatório de Genética da UNIFESO e entrevista com o médico

assistente e pais dos probandos. Adicionalmente foram obtidas fotos dos probandos.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bancos de dados em bibliotecas virtuais de saúde online como PubMed e BVS, direcionada a artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Foi também contactado a Rede MPS Brasil para o artigo com a epidemiologia da MPS no Brasil. Foram utilizados os descritores “*Mucopolissacaridose III*”, “*Mucopolissacaridose III*” e “*Epidemiologia e incidência*”.

No site do PubMed na busca inicial, utilizando o descritor “*Mucopolissacaridose III*” foram encontrados 905 artigos. Após aplicação de filtros (línguas português, inglês e espanhol), limitação a humanos e período (últimos 10 anos) foram reduzidos a 259. A leitura dos títulos e resumos destes artigos foram escolhidos 44 e obtidos os respectivos textos completos, que serviram de base para o texto (Desenvolvimento) deste estudo. Quando pertinente, algumas referências dos artigos consultados foram consideradas.

A incidência da MPS III e MPS IIIB em alguns países que não se tinha no artigo explicitamente, foi calculado usado o número de casos de MPS III ou MPS IIIB, baseado no número de casos dividido pela população do país e correlacionado para 100.000 habitantes, sendo usado referências como o site do IBGE³, Eurostat⁴ e Worldbank⁵.

Questões Éticas: Este Trabalho de Conclusão de Curso foi realizado em concordância ao determinado pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foram obtidos os respectivos Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1) com os responsáveis legais pelos pacientes, assinados após informação detalhada. O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da UNIFESO sob Parecer 3.838.582 (Apêndice 2).

RESULTADOS

Probanda 1

GCB, 13 anos de idade, feminino, branca, natural e residente em Teresópolis/RJ. Referida ao Serviço de Genética do UNIFESO aos 10 anos e 4 meses de idade, pela Endocrinologia, para acompanhamento, já com diagnóstico de MPS IIIB estabelecido. A mãe referia que aos 7 meses percebeu abdômen globoso; aos 12 meses deformidade torácica; aos 3 anos foi avaliada pela Neuropediatria. Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) identificou Hidrocefalia. Aos 4 anos foi encaminhada ao Serviço de Genética do Instituto Fernandes Filgueira (IFF) por hepatoesplenomegalia e deformidade

³ IBGE - <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/teresopolis/panorama>

⁴ Eurostat - <https://ec.europa.eu/eurostat/data/database>

⁵ Worldbank - <https://data.worldbank.org/>

torácica. Relato de uma internação hospitalar aos 3 anos por hepatoesplenomegalia e três episódios de pneumonia.

É filha de pais consanguíneos (primos 3º grau), com relato de primos paternos com surdez; sem outros casos familiares de malformações ou síndromes genéticas. Tem dois meio-irmãos maternos aparentemente saudáveis. Mãe 37 anos à época da gestação, Gesta III, Para III. Gestação desejada e planejada, com assistência pré-natal completa e sem intercorrências. Nascida de parto cesáreo no termo, pesando 3.300 gramas, medindo 51 cm; adequada para Idade Gestacional; sem relato de intercorrências perinatais. Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM): andou aos 15 meses; desenvolvimento dos marcos da linguagem foram obtidos em idade adequada até 7 anos de idade. Aos 13 de idade não andava, não falava e não controlava esfíncteres.



Figura 1 – Foto panorâmica probanda 1. Observar fenótipo característico da MPS – baixa estatura, macrocefalia, abdome globoso (hepatoesplenomegalia) e deformidade torácica (a). Face da probanda. Observar face com aspecto “coarse”, hipertelorismo ocular, hirsutismo. Fonte: autores.

Exame clínico-morfológico: baixa estatura, macrocefalia, face com aspecto “coarse”, hipertelorismo ocular (Figura 1b), deformidade torácica em “peito de pombo”, abdome globoso com hepatoesplenomegalia (fígado palpável a 6,0 cm abaixo do rebordo costal direito e baço a 4,0 cm abaixo do rebordo costal esquerdo). Pés equinos, contraturas em joelhos (Figura 1a).

A triagem para EIM, realizada no IFF, foi positiva para MPS. A Cromatografia de Glicosaminoglicanos na urina evidenciou perfil de MPS tipo III. A dosagem enzimática de NAGLU diminuída (0,3 nmol/h/ml) (VR = 11 – 37). A dosagem de hormônios tireoidianos foi normal. O exame de fundo de olho, realizado em 2001 foi normal e em 2007 foi observada atrofia óptica bilateral. A TCC realizada em 2005 mostrou severa acentuação de cisternas de base, fissuras e sulcos de convexidade, ventrículos centrados e

proeminentes, expansão secundária do sistema supratentorial. A USG-Abdome em 2000 mostrou permanência da hepatomegalia e da esplenomegalia.

A evolução da probanda, após 10 anos de idade, evidencia intensificação progressiva dos sintomas já referidos, ocorrência de crises convulsivas, diminuição da velocidade de crescimento e piora no desenvolvimento neuropsicomotor. A primeira crise convulsiva ocorreu aos 12 anos de idade, caracterizada como tônico-clônica generalizada. As crises repetiram-se, nos 3 meses seguintes, em dois episódios, sendo controladas com Fenobarbital. A regressão da linguagem foi referida pela mãe desde os 7 anos de idade, com parada completa aos 10 anos, idade em que ocorreu também a parada da deambulação. Aos 12 anos apresentou a primeira crise convulsiva afebril, sendo medicada com fenobarbital.

Aos 13 anos e 2 meses de idade, a paciente apresenta grave deficiência intelectual, não deambula, não fala, não controla esfíncteres, não reconhece pessoas e apresentou três crises convulsivas até a presente data. Faz terapia de reabilitação integrada com equipe multidisciplinar, incluindo fisioterapia motora e respiratória e nutrição. Está em acompanhamento médico em diversas especialidades como Cardiologia, Neurologia, Ortopedia e Endocrinologia Pediátrica

Probando 2

PFC, 22 meses de idade, masculino, branco, procedente e natural de Teresópolis/RJ. Referido pela pediatria ao Ambulatório de Genética, aos cinco meses de idade por fenótipo sugestivo de MPS. Os pais não referiam problemas.

É o quinto filho de pais jovens, e consanguíneos (primos de segundo grau). Mãe 29 anos, Gesta V. Para V. Gestação não planeja, desejada, com assistência Pré-natal completa. Relato de varizes em membros inferiores e infecção do trato urinário (ITU) materna, durante a gestação. Nega exposição a agentes teratogênicos conhecidos durante a gestação. Parto Cesário na 38ª semana, sem asfixia perinatal (índice de Apgar: 8/8 no primeiro e quinto minuto respectivamente). Pesou 2,7 Kg, mediu 47 cm, Perímetro Cefálico (PC) 37 cm. Necessitou rotina de cuidados intermediários, por esforço respiratório e devido a pneumonia, tratada com antibioticoterapia (ampicilina e gentamicina). Ainda no primeiro mês, necessitou de internação hospitalar com diagnóstico de sepse neonatal. Evoluiu com episódio de bronquiolite, e internação por otite média aguda supurada no segundo mês de vida; bronqueolite e rinite vasomotora no quarto mês. Infecção viral das vias aéreas superiores, com hipersecreção, e outros episódios de otite média aguda. Uso de Montelukaste, Beclometasona nasal. Iniciou

fisioterapia respiratória e motora aos 9 meses.

Evoluiu também com grave atraso do DNPM sustentação cervical aos 9 meses, fase troncular após 12 meses, não engatinhou, e deambulou aos 16 meses. Na idade atual (22 meses) fala apenas "papai", "vovó". Aleitamento materno exclusivo no primeiro ano de vida, necessitando de introdução precoce fórmula, seguido de frutas, cereais e sopinha de legumes com carnes no quarto mês.



Figura 2 – Foto probando 1 aos 05 meses de idade. Aspecto geral do fenótipo MPS (a). Face: aspecto “coarse”, macrocefalia, fronte proeminente, telecanto, base nasal plana (b). Evolução com progressão do fenótipo. Foto panorâmica aos 04 anos de idade – aumento da macrocefalia e hepatoesplenomegalia (c) e face com aspecto “coarse”, hirsutismo, sinófris, telecanto, hiperte-lorismo ocular, base nasal plana (d). Fonte: autores.

Na primeira avaliação apresentava estatura normal, macrocefalia (Figura 2a), face com aspecto “coarse, fronte proeminente, telecanto, cílios longos, base nasal plana, nariz pequeno, com narinas antevertidas, filtro longo, lábio superior fino, microretrognatia (Figura 2b). Hepatoesplenomegalia, com fígado palpável a cinco cm abaixo do rebordo costal direito, e baço palpável no rebordo costal esquerdo. Hidrocele em testículo direito, hérnia inguinal, linfedema leve em região dorsal dos pés. Pesquisa de glicosaminoglicano (GAGs), cromatografia de GAGs na urina positivo para sulfato de heparan com perfil sugestivo para MPS III. Ensaio enzimático com NAGLU não detectável. Audiometria aos 14 meses demonstrou hipoacusia. A ecocardiografia, hipertrofia septal leve. Raio-x (Rx) de crânio: macrocrania e suturas alargadas, Rx de coluna cervical: redução da altura da porção anterior dos corpos vertebrais em (C3, C4, C5). Idade óssea de 7 meses em idade cronológica de 12 meses.

Aos cinco meses o fenótipo MPS já era perceptível e aos nove já apresentava gibosidade em coluna lombar. Evolução com aumento progressivo da macrocefalia, hepatoesplenomegalia (16 meses fígado 5 cm, baco 4cm), infecções das vias aéreas recidivantes, além de déficit de crescimento e atraso do DNPM (Figura 2c e 2d). Atualmente em tratamento com Genisteína⁶.

Probanda 3

MECO, 2 anos e 7 meses, sexo feminino, procedente e natural de Teresópolis/RJ. Referida pelo Ambulatório de Otorrinolaringologia por ter “aparência” diferente.

É a primeira filha do casal consanguíneos (primos de primeiro grau). Mãe 27 anos. Gesta I. Para I. Gestação não planejada; pré-natal completo, sem intercorrências. Diagnóstico da gravidez aos 2 meses. Movimentação fetal normal. Exames da rotina do Pré-natal foram normais. Usou Cefalexina para tratar ITU com três episódios. Nega exposição a agentes teratogênicos, incluindo álcool. Os pais trabalham na lavoura e manipulam agrotóxicos. Nascimento no termo (40 semanas) por parto cesáreo, sem intercorrências. Pesou 4,2 Kg. Mediu 51 cm. PC: 33 cm. Classificada como Grande para Idade Gestacional. Índice Apgar: 9/10. Sem intercorrências perinatais. Alta da Maternidade no 2º dia de vida. Sem relato de monitorização de glicose.

Marcos do desenvolvimento motor no primeiro ano de vida: sustentação cervical aos três meses; sentou-se aos seis meses; engatinhou aos oito meses e andou aos 15 meses. Atualmente aos 57 meses de idade não fala nenhuma palavra verdadeira. Idade Funcional estimada inferior a 12 meses.

Exame da primeira avaliação Alta estatura. Macrocefalia. Face alongada com aspecto “coarse”, implantação capilar frontal baixa, fronte proeminente, telecanto, hipertelorismo ocular, base nasal plana, nariz com pirâmide nasal alargada e ponta bulbosa, bochechas salientes, lábios evertidos. Hipertelorismo mamilar. Braquidactilia; polegar curto, quidrodáctilos com falanges distais alargadas e “pads” digitais aumentados. Linfedema em região dorsal dos pés. Hipertricose. Hepatoesplenomegalia. Hérnia umbilical redutível.

⁶ A **genisteína** é uma isoflavona presente em alimentos como a soja, o kudzu, o lúpulo ou o trevo vermelho. As isoflavonas são um grupo de substâncias químicas vegetais que pertencem ao grupo dos compostos fenólicos. A **genisteína** é a forma livre (aglicona) da genistina (forma glicosilada). É habitualmente usada como suplementos alimentar por atletas. Seu uso da MPS é justificado por aumentar a excreção de GAGs.



Figura 2 – Face probando 3 aos 04 anos (a) e 05 anos de idade (b). Observar evolução progressiva. Face com aspecto “coarse”, macrocefalia, fronte proeminente, telecanto, base nasal plana. Fonte: autores.

A suspeita clínica inicial foi de MPS. Exames: Cromatografia de GAGs: sulfato de heparan, sugestivo de MPS III. Ensaio enzimático: N-Acetilglicosaminidase = 0,05 nmol/17h/mg proteína (Normal: 10 a 34), confirmando o diagnóstico de MPS IIIB. Evolução com aumento da hepatoesplenomegalia, infecções recidivantes da via aérea superior e pólipos nasais. Avaliação oftalmológica com exame de fundo de olho normal. TCC (26/04/18): normal. USG-Abdome (04/10/17): hepatomegalia (14 cm); esplenomegalia (9,7 cm). Ecocardiografia (15/01/18): Válvula Mitral com dois folhetos espessados; Insuficiência Mitral leve. Em uso Genisteína.

O município de Teresópolis/RJ com esses três casos notificados, estima-se uma incidência de 1,6/100.000, muito alta quando considerada a incidência geral de MPS III no Brasil (0,5/100.000, respectivamente). Acreditamos que esta incidência alta seja consequente a efeito fundador.

DESENVOLVIMENTO

As doenças metabólicas hereditárias são causadas por Erro Inato do Metabolismo (EIM) e resultam da falta de atividade de uma ou várias enzimas específicas ou defeito no transporte de proteínas¹⁵. As mucopolissacaridoses (MPSs), são um grupo heterogêneo de doenças metabólicas hereditárias e raras, causadas pela deficiência de uma enzima lisossomal, necessária para catabolizar carboidratos complexos conhecidos como mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAGs) com consequente acúmulo lisossomal de mucopolissacarídeos nos tecidos, resultando em sinais e sintomas permanentes e progressivos¹. As MPSs são doenças debilitantes e geralmente fatais e reconhecidas facilmente através de sinais físicos, sendo o diagnóstico e o tratamento precoce fundamentais para o prognóstico.

Cada MPS é causada pela atividade ineficiente de uma única e específica

enzima lisossomal, causando acúmulo de GAGs parcialmente degradados dentro dos lisossomos, e pela elevação de seus fragmentos na urina, sangue e líquido. A deposição de GAGs resulta em progressivos danos celulares, que podem afetar vários sistemas orgânicos e levar a falência de órgãos, comprometimento cognitivo, e menor expectativa de vida¹.

Mucopolissacarídeos ou GAGs, são complexas cadeias de polímeros formadas por açúcar e ligadas por uma proteína central, que se distribuem nos espaços intersticiais de todos os tecidos do corpo, contribuindo na construção dos ossos, cartilagem, pele, tendões e líquido sinovial. São produtos da degradação celular (proteólise) dos proteoglicanos, que constituem as formas macromoleculares dos GAGs na matriz extracelular e são renovados periodicamente¹⁶. Os principais proteoglicanos degradados nos lisossomos celulares são o dermatan sulfato (DS), sulfato de heparan (HS), queratan sulfato (QS) e sulfato de condroitina (CS), em cujas vias catabólicas (dos três primeiros) participam as enzimas cuja deficiência origina as distintas MPS¹⁷.

As MPS são classificadas em tipos I (I-H, I-S, I-HS), II, III (III-A, III-B, III-C, III-D), IV (IV-A, IV-B), VI, VII e IX, de acordo com deficiências específicas de enzimas lisossômicas e diferenciadas por características clínicas de apresentação. A Tabela 1 apresenta os tipos de MPS com os respectivos nomes das síndromes, a enzima deficiente, o tipo de GAG acumulado e o *locus* genético.

O padrão de herança genética em todas as MPS é autossômico recessivo, exceto a MPS II, que é uma condição recessiva ligada ao X¹⁸.

Tabela 1 – Tipos de MPS, nome das síndromes, GAG acumulado, enzima deficiente e loci genéticos.

MPS	Nome	GAG	Enzima	Gene
MPS I	Hurler	DS e HS	α -L-iduronidase	4p 16.3
MPS II	Hunter	DS e HS	Iduronato-2-sulfatase	Xq28
MPS III A	Sanfilippo A	HS	Heparan-N-sulfatase	17q25.3
MPS III B	Sanfilippo B	HS	α -N-acetil-glicosaminidase (NAGLU)	17q21
MPS III C	Sanfilippo C	HS	Acetil CoA α -glicosaminídeo acetiltransferase	8p11
MPS III D	Sanfilippo D	HS	N-acetilglicosamina-6-sulfatase	12q14
MPS IV A	Mórquio A	QS, C6S	Galactose-6-sulfatase	16q24.3
MPS IV B	Mórquio B	QS	β -galactosidase	3p21.33
MPS VI	Marateaux-Lamy	DS	Arisulfatase B	5q11-13
MPS VII	Sly	DS e HS	β -glicuronidase	7q21.11
MPS IX	Natowicz	CS	Hialuronidase	3p21.3-p21.2

HS: Sulfato de Heparan; QS: Sulfato de Queratan; DS: Sulfato de Dermatan; CS: Sulfato de Condroitina; C6S: Condroitina-6-Sulfato. Fonte: Resumido de Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. Reumatol. 2011. 50(5).

Fenótipo, diagnóstico e tratamento das MPSs

As MPSs são diferenciadas pelo fenótipo, idade de apresentação e bioquimicamente pela deficiência enzimática associada. Como regra geral, a degradação deficiente do sulfato de heparan está ligada à deficiência mental, e a degradação prejudicada do DS, QS e CS resultam em anormalidades mesenquimais. Em geral as MPSs podem ser agrupadas, de acordo com suas características clínicas predominantes: (a) acúmulos de GAGs em tecidos moles e alteração do esqueleto, com ou sem comprometimento cerebral (MPS I, II e VII); (b) acúmulos de GAGs em tecidos moles e alteração do esqueleto (MPS VI); (c) alteração primária do esqueleto (MPS IV-A e IV-B); (d) Alteração primária do sistema nervoso central (MPS III - A até D)¹⁹.

As **manifestações clínicas** das MPS geralmente são multissistêmicas, com envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) (deficiência intelectual), sistema esquelético (baixa estatura, disostose múltipla), cardiovascular (cardiomiopatia e hipertensão arterial), digestivo (hepatomegalia), ocular (opacidade da córnea e cegueira) e pele (infiltração dérmica de produtos acumulados), sendo este último responsável pela face grosseira dos indivíduos afetados^{20,21}. Os sinais clínicos das MPSs podem manifestar-se de forma branda a severa, dependendo da quantidade de enzima residual expressa no paciente afetado. Portanto, pequenas mutações que permitam alguma atividade enzimática residual, podem acarretar fenótipos mais suaves²².

A suspeita clínica de MPS deve ser considerada em crianças com características faciais grosseiras (aspecto “*coarse*”), hepatoesplenomegalia, alterações ósseas, com ou sem anormalidades do neurológicas. No entanto, a doença pode ter apresentação inicial sutil e sinais que podem variar dependendo do tipo de MPS e de sua gravidade, resultando em frequentes atrasos do diagnóstico. O fenótipo MPS pode ter característica de outras doenças do armazenamento, como oligossacaridoses e mucopolídeos²³.

O **diagnóstico** inicial de MPS em crianças com fenótipo sugestivo é feito através da análise de GAGs. Posteriormente, a cromatografia em camada fina ou a eletroforese (uni ou bidirecional) permitirá identificar qualitativamente o tipo de GAG excretado em excesso²⁴. O diagnóstico definitivo é estabelecido pelo ensaio enzimático, através da demonstração da deficiência enzimática correspondente em diferentes tecidos como plasma, leucócitos ou fibroblastos²⁴. O diagnóstico é confirmado pela pesquisa de mutações nos genes específicos.

Tabela 2 – Opções terapêuticas atuais para cada tipo de MPS.

<i>Tipo de MPS</i>	<i>Tratamento</i>
MPS I	Sintomático na maior parte dos casos. Alguns pacientes selecionados podem ser trata-dos com TMO obtendo melhores resultados em relação às alterações neurológicas, se transplantados em idade precoce (< 2 anos). Recentemente se aprovou a TRE que melhora significativamente os sintomas viscerais, mas não a deterioração cognitiva.
MPS II	Sintomático. TRE
MPS III	Sintomático
MPS IV	Fusão occiptocervical profilática. Poucos resultados com o TMO.
MPS VI	Sintomático. TMO é controverso. TRE está sendo realizada em alguns pacientes, sem resultados definitivos, mas com bons indicativos da eficácia e segurança do medicamento testado.
MPS VII	Sintomático.
MPS VIII	Sintomático.
MPS IX	Sintomático.

* TMO: transplante de medula óssea; TER: Terapia de Reposição Enzimática. Fonte: Schiffmamn R, Brady RO²⁷

A **terapêutica** ideal sugerida para os pacientes com MPS é a combinação do tratamento sintomático e específico para a enfermidade, que deve ser iniciado o mais precocemente possível antes de se instalarem danos irreversíveis em alguns tecidos como fibrose de válvulas cardíacas. A terapia de reposição enzimática (TRE) é a terapêutica disponível mais eficaz, porque repõe a enzima deficiente. Os ensaios clínicos demonstram que a infusão com a enzima recombinante produz uma melhoria significativa da visceromegalia, da capacidade vital, da apneia do sono e dos níveis de excreção urinária dos GAGs, no entanto, não tem efeito sobre a deterioração cognitiva. A TRE é atualmente disponível para as MPSs I, II e VI. Várias pesquisas estão sendo feitas buscando terapias definitivas para as MPS, entre elas a terapia gênica e TRE para para MPS III, IV e VII²⁵⁻²⁷. A tabela 2 especifica as opções terapêuticas para cada tipo de MPS.

MPS tipo III

A MPS III é um tipo de mucopolissacaridose, decorrente da deficiência das enzimas responsáveis pelo processamento do HS. A MPS III foi descrita originalmente por Sylvester Sanfilippo em 1963, sendo, portanto, nomeada Síndrome de Sanfilippo⁴. É subdividida em quatro subtipos: III-A, III-B, III-C e III-D. Cada subtipo é causado pela deficiência de uma enzima específica, como citada na Tabela 3. A herança genética é autossômica recessiva.

Tabela 3 - Classificação dos subtipos de MPS III com respectiva enzima deficiente e características clínicas^{28,29}.

MPS III	Enzima deficiente	Características
III-A	Heparan sulfatase	É o tipo mais grave com início precoce dos sintomas, progressão rápida e morte prematura
III-B	N-acetyl-alpha-D-glucosaminidase (NAG)	É a forma mais heterogênea com presença de casos leves e graves em uma mesma família
III-C	acetyl-CoA: alpha-glucosamide	É um subtipo intermediário entre o subtipo A e a N-acetyltransferase. forma leve do subtipo B
III-D	N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase	Muito rara e também muito heterogênea

Fonte: Valstar MJ et al.. Sanfilippo syndrome: A mini-review. J Inherit Metab Dis. 2008 ;31(2):240-52.

As **manifestações clínicas da MPS III** são caracterizadas por fenótipo somático leve, combinado com doença neurodegenerativa precoce e grave, com proeminentes distúrbios de comportamento e convulsões. Geralmente os sintomas iniciam na infância, podendo levar a morte até a segunda década³⁰. O desenvolvimento é aparentemente normal, durante o primeiro ano de vida. Os primeiros sintomas são alterações do comportamento que incluem hiperatividade, *déficit* de atenção, episódios de agressividade e conduta destrutiva. São comuns distúrbios do sono (insônia) e convulsões. O comprometimento do desenvolvimento progressivo é destacado por atraso da linguagem³¹. Os sintomas físicos como face grosseira, cabelo espesso, hirsutismo, *déficit* de crescimento, disostose múltipla, hepatoesplenomegalia discreta e hérnias, surgem com a progressão da doença³². O comprometimento esquelético é menos acentuado na MPS III do que nos outros tipos de MPS e geralmente os afetados apresentam estatura normal e anomalias esqueléticas leves²¹.

A MPS é caracterizada por fenótipo somático leve, doença neurodegenerativa precoce e grave, com proeminentes distúrbios de comportamento e convulsões³⁴.

Não existe ainda **tratamento** específico para a MPS III. O transplante de fibroblastos vem sendo praticado por alguns grupos de pesquisa e laboratórios, com o objetivo de introduzir nos pacientes células capazes de produzir a enzima deficiente, como já vem sido utilizado em outros tipos de MPS (I, II). No entanto, ainda não foi evidenciado nenhum benefício com MPS III²⁷. O TMO na MPS III não tem se mostrado eficaz, devido a barreira hematoencefálica impedir o acesso das células e da enzima do doador ao cérebro do receptor²¹. A TER e terapia gênica estão sendo realizadas para a MPS III, através de pesquisas em animais. Mas ainda não foi demonstrado nenhum sucesso, e, portanto, ainda não se iniciou estudos em humanos^{21,33}.

A **MPS IIIB** ocorre devido a mutações no gene que codifica a enzima NAGLU,

uma das enzimas necessárias para degradação do GAG HS, no *locus* 17q25.3³⁴⁻³⁶. As manifestações clínicas da MPS III-B são semelhantes às outras formas de MPS III. Há relato de início da doença aos 18 meses de idade, com envolvimento sistêmico acentuado e desenvolvimento neuropsicomotor inicialmente normal, enfatizando a possibilidade de sintomas somáticos precoces precedendo os sintomas de comprometimento neurológicos³⁷. Envolvimento cardíaco na Síndrome de Sanfilippo é menos comum comparado a outros tipos de MPS.

Estudos Epidemiológicos

A incidência total das MPSs é aproximadamente: 1:10.000 a 1:25.000 RN, sendo a MPS I e IV as mais comuns e a tipo VII a mais rara⁸ (Tabela 4).

Tabela 4 – Incidência das MPSs.

<i>MPS tipo</i>	<i>Incidência</i>
I	1:100.000
II	1:100 A 150.000
III	1:25.000
IV	1:300.000
VI	1:88.222 a 1:1.298.469
VII	1:1.298.469 a 1:1.985.000
IX	Ainda não determinada

Fonte: Giugliani R et al.¹³.

A incidência de MPS III e MPS IIIB foi coletado de vários artigos^{08, 10-13, 38-43} de acordo com o país e comparado com a incidência com o município de Teresópolis, RJ, Brasil (Tabela 5).

A cidade de Teresópolis localizada no estado do Rio de Janeiro, Brasil, possui estimadamente 182.594 habitantes em 2019 e três pacientes diagnosticados com MPS IIIB, que também representa todos os casos de MPS III, com isso tem-se 1 paciente com MPS IIIB para cada 60.864 pessoas em Teresópolis o que representa uma média muito alta em comparação a países Europeus como a Espanha que possui 47.341.529 de habitantes e 11 casos, uma média de 1 caso a cada 4.303.775 de pessoas na Espanha^{39,44,45}. Ou seja, Teresópolis tem 70 vezes mais MPS IIIB do que um País inteiro da Europa, como a Espanha. Analisando pela incidência verifica-se que Teresópolis que possui 1,65 casos a cada 100,000 habitantes de MPS IIIB enquanto o Reino Unido possui 0,03 casos a cada 100,000 habitantes³⁹.

Tabela 5 – Incidência de MPS III e MPS IIIB em vários países.

<i>País</i>	<i>Incidência de MPS III (100.000 habitantes)</i>	<i>Incidência de MPS IIIB (100.000 habitantes)</i>	<i>Período do diagnóstico</i>
Espanha ³⁸ (*)	0,11	0,02	1971-2010
França ³⁹	0,68	0,29	1959-2002

Reino Unido ³⁹	1,16	0,03	1990-2006
Grécia ³⁹	0,97	16	1990-2006
Alemanha ¹¹	1,57		
Holanda ¹²	1.89		
Portugal ¹⁰	2,40		
Suécia ⁴⁰	0,68		
Austrália ⁴¹	1,36		
Taiwan ⁴²	0,39		
Japão ⁴³ (**)	0,11		1982-2009
Sri Lanka ⁹ (***)	0,004		
Brasil ¹³ (****)	0,09	0,04	1982-2015
Teresópolis,RJ (*****)	1,64	1,64	

(*) Incidência calculada pelo autor baseada no número de casos (MPS III:55 e MPS IIIB:11) pela população (46.490.000). (**) Incidência calculada pelo autor baseada no número de casos (MPS III:128) pela população (128.000.000). (***) Incidência calculada pelo autor baseada no número de casos (MPS III:01 e MPS IIIB:01) pela população (21.440.000). (****) Incidência calculada pelo autor baseada no número de casos (MPS III:192 e MPS IIIB:88) pela população (206.000.000). (*****) Incidência calculada pelo autor baseada no número de casos (MPS III:03 e MPS IIIB:03) pela população (182.594).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os três pacientes relatados apresentavam o fenótipo típico de MPS. A probanda 1 foi encaminhada somente aos 13 anos de idade e o diagnóstico foi tardio. O probando 2 apresentou sintomas precoces e graves com diagnóstico oportuno. A probanda 3 apresentou também sintomas graves e precoces, sendo referida somente após 2 anos. A probanda 1 apresentava sintomas neurológicos predominantes, enquanto os probandos 2 e 3 tinham sintomas somáticos ou viscerais predominantes e precoces, o que não é habitualmente descrito na MPS III, mais caracterizada por fenótipo somático leve, doença neurodegenerativa precoce e grave.

A incidência de MPS é aproximadamente: 1:25.000 a 1:45.000 nascimentos, cujo a MPS I e IV são as mais comuns e a tipo VII é a mais rara. A incidência da MPS III varia entre os países sendo a maior incidência em Portugal e a menor no Sri Lanka. No Brasil a incidência é muito inferior, estimando-se 0,09/100.000. O município de Teresópolis/RJ com três casos diagnosticados, possui uma incidência de 1,6/100.000, muito alta quando considerada a incidência de MPS III no Brasil. Assim, a incidência de MPS III em Teresópolis/RJ é 70 vezes maior em relação ao Brasil por provável efeito fundador.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em especial aos três pacientes relatados neste estudo. Agradeço à Rede MPS Brasil por ceder o artigo com a incidência de MPS III e MPS IIIB no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. Reumatol. 2011. 50(5).

2. Wenger DA, Coppola S, Liu SL. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Arch Neurol*. 2003; 60:322.
3. Parini R, Bertola F, Russo P. Molecular basis, diagnosis and clinical management of mucopolysaccharidoses. *Cardiogenetics*. 2013.
4. Sanfilippo SJ, Podosin R, Langer LO, Good RA. Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type). *J Pediatr*. 1963; 63:837–8.
5. Ficko-Blean E, Stubbs KA, Nemirovsky O, Vocadio DJ, Boraston AB. Structural and mechanistic insight into the basis of mucopolysaccharidosis IIIB. *Proc Nat Acad Sci*. 2008; 105(18): 6560-65.
6. Wolfe BJ. New substrates and enzyme assays for the detection of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) types A, B, C, and D by tandem mass spectrometry. *Bioconjugate chemistry*. 2012 ;23.3: 557-64.
7. Valstar MJ. Sanfilippo syndrome: a mini review. *J inherit metab dis*. 2008; 31(2): 240-52.
8. Instituto Vidas Raras. Mucopolissacaridoses I- IX. [Acesso em 21/01/19]. Disponível em: <http://www.vidasraras.org.br/site/sindromes-raras/mucopolissacaridoses>.
9. Hettiarachchi D, Nethikumara N, Pathirana BAPS, Weththasigha K, Dissanayake WDN, Dissanayake VHW. A novel mutation in the NAGLU gene associated with Sanfilippo syndrome type B (mucopolysaccharidosis III B). 2018.
10. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcao A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sa Miranda MC. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12:87–92.
11. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschutter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28:1011–1017.
12. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, Jong JG, Weely S, Niezen-Koning KE, Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999; 105:151–156.
13. Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K, Riegel M, Burin M. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: *Gen Mol Bio*. 2017 ;40(1):31-39.
14. Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. *Gene Reviews*. 2019.
15. Garrod AE. Inborn errors of metabolism. *Lancet* 2. 1908; Lecture I, p. 1; Lecture II, p. 73; Lecture III, p. 142; Lecture IV, p. 214.
16. Gallo RL. Proteoglycans and glycosaminoglycans of skin. In: Fredberg EM. et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. McGraw-Hill. 1999; 5.ed. v.1, Cap.22. p.283-8.
17. Roden L. Structure and metabolism of connective tissue proteoglycans. In: Lennarz WJ. *The biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans*. New York: Plenum; 1980. p. 267-85.
18. Van de Kamp JJ, Niermeijer MF, Von Figura K, Giesberts MA. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C). *Clin Genet*. 1981; 20:152.
19. Sam JA, Baluch AR, Niaz RS, Lonadier L, Kaye Ad. Mucopolysaccharidoses:

Anesthetic considerations and clinical manifestations. Middle East J Anesthesiol. 2011;21(2):243-50.

20. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogenous group of disorders with variable pediatric presentations. J Pediatr. 2004; 144:27-34.

21. Sanjurjo P, Áldamiz-Echevarría L, Baldellow A. Síntomas guía de las enfermedades lisossomales. Una orientación para el pediatra general. Acta Pediatr Esp. 2005;63:243-7.

22. Scott HS, Bunge S, Gal A, et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. Hum Mutat. 1995; 6:288.

23. Wappner RS. Lysosomal storage disorders. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD. Oski's Pediatrics. Principles and Practice. Philadelphia. 4th Ed. Lippincott, Williams & Wilkins. 2006. p. 2199.

24. Whitley CB, Spielmann RC, Herro G, Teragawa SS. Urine glycosaminoglycan excretion quantified by an automated semimicro method in specimen conveniently transported from around the globe. Molecular Genetics and Metabolism. 2002; 75:56-64.

25. Brooks DA. Alpha-L-Iduronidase and enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. Expert Opinion on Biological Therapy. 2002 ;2(8):967-76.

26. Kakkis ED. Enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharide storage disorders. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2002 ;11(5):675-85.

27. Schiffmann R, Brady RO. New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases. 2002 ;62(5):733-42.

28. Van de Kamp II, Niermeijer MF, Von Figura K, Giesberts MA. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B and C). Clin Genet. 1981 ;20: 152-60.

29. Valstar MJ, Ruijter GJG, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: A mini-review. J Inherit Metab Dis. 2008 ;31(2):240-52.

30. Sánchez MB, Fuentes FJR. Mucopolisacaridosis In: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid. 2ª. Ed. Majadahonda .2006. p. 621-28

31. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. Acta Pediatr. 2005; 94:872.

32. Clarke JT, Greer WL, Strasberg PM, et al. Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) associated with unbalanced of the X chromosomes in a karyotypically normal girl. Am J Hum genet. 199; 49:289.

33. Natale PD, Domenico CD, Gargiulo N, Castaldo S, Reyero EGY, Mithbaokar P, Felice MD, Follenzi A, Naldini L, Guglielmo RD. Treatment of the mouse model of mucopolysaccharidosis type IIIB with lentiviral-NAGLU vector. Biochem J. 2005.1(388):639–646.

34. Beesley CE, Jackson M, Young EP, Vellodi A, Winchester BG. Molecular defects in Sanfilippo syndrome type B (mucopolysaccharidosis IIIB). J Inherit Metab Dis. 2005;28(5):759-67.

35. Tessitore A, Villani GR, Di Domenico C, Filocamo M, Gatti R, Di Natale P. Molecular defects in the alpha-N-acetylglucosaminidase gene in Italian Sanfilippo type B patients. Hum Genet. 2000 ;107(6):568-76.

36. Yogalingam G, Weber B, Meehan J, Rogers J, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis

type IIIB: characterization and expression of wild-type and mutant recombinant alpha-N-acetylglucosaminidase and relationship with Sanfilippo phenotype in an attenuated patient. *Biochim Biophys.* 2000 ;1502:415-25.

37. Barone R, Fiumara A, Villani GR, Di Natale P, Pavone L. Extraneurologic symptoms as presenting signs of Sanfilippo disease. *Pediatr Neurol.* 2001 ;25(3):254-7.

38. Delgadillo V, O'Callaghan MDM, Gort L, Coll MJ, Pineda M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013.

39. Héron B, Mikaeloff Y, Froissart R, Caridade G, Maire I. Incidence and Natural History of Mucopolysaccharidosis Type III in France and Comparison with United Kingdom and Greece. *American Journal of Genetics.* 2010.

40. Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: Incidence and prevalence. 2008.

41. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. 1999.

42. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, Chao MC, Chiu PC, Lin SJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984–2004. 2009.

43. Khan SA, Peracha, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, Manson RW, et al. *Molecular Genetics and Metabolism.* HHS Public Access. 2017.

44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Paronama geral do município de Teresópolis/RJ. [Acesso em: 30/11/19]. Disponível em <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/teresopolis/panorama>.

45. Eurostat. *Epidemiology* .2019. [Acesso em: 30/11/19]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/population-demography-migration-projections/statistics-illustrated>.

PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS.

PREVENTION OF ANTHROCYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY.

Larissa R. Ramos¹, Margarete D. Ribeiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Cardio-Oncologia; Antraciclina; Cardiotoxicidade;
Keywords: Cardio-Oncology; Anthracyclines; Cardiotoxicity;

RESUMO

Introdução: A incidência das doenças cardiovasculares em pacientes com câncer tem se tornado eventos cada vez mais frequentes. Esse fato é resultado de avanços nas terapêuticas oncológicas disponíveis resultando tanto na melhora da qualidade de vida como no aumento da sobrevida dos pacientes. Nas últimas décadas, os progressos nos tratamentos oncológicos resultaram também na maior exposição dos pacientes à fatores de risco cardiovasculares devido aos efeitos cardiotóxicos propiciados pelas terapias quimioterápicas e radioterápicas disponíveis. O modelo mais conhecido e estudado de cardiotoxicidade induzida por tratamentos oncológicos é relacionado à cardiomiopatia causada pelo uso de antraciclina. **Objetivos:** Avaliar a prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclina, analisar as técnicas utilizadas para diagnóstico, as medidas profiláticas disponíveis e os desfechos cardiovasculares mais importantes. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica através da busca de artigos e revisões de literatura acerca do tema. Foram selecionados artigos em inglês do período de 1998-2018. A partir dos descritores foram encontrados 460 títulos dos quais 20 artigos foram selecionados tendo em vista a relevância estatística e contemplação do tema na sua totalidade. **Discussão:** Dada a cardiotoxicidade das antraciclina, todos os doentes candidatos à instituição de um tratamento quimioterápico devem ser avaliados do ponto de vista cardíaco para estabelecer um padrão basal cardiovascular, que permita a comparação durante o regime terapêutico. **Conclusão:** A identificação do risco cardiovascular, a implementação de estratégias para redução de risco, o diagnóstico correto e precoce da descompensação cardiovascular e a instituição da terapêutica eficaz são fundamentais para redução da cardiotoxicidade.

¹ Discente do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos. lramos57@yahoo.com.br

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

ABSTRACT

Background: The incidence of cardiovascular disease in cancer patients has become an increasingly frequent event. This fact is the result of advances in available cancer therapies, resulting both in improving the quality of life and in increasing patient survival. In recent decades, advances in cancer treatments have also resulted in greater exposure of patients to cardiovascular risk factors due to the cardiotoxic effects provided by available chemotherapy and radiotherapy therapies. The best known and studied model of cardiotoxicity induced by cancer treatments is related to cardiomyopathy caused by the use of anthracyclines. **Objectives:** To evaluate the prevention of cardiotoxicity induced by anthracyclines. To analyze the techniques used for diagnosis, the prophylactic measures available and the most important cardiovascular outcomes. **Methods:** A bibliographic review was carried out by searching for articles and literature reviews on the topic. English articles from the period 1998-2018 were selected. From the descriptors, 460 titles were found, of which 20 articles were selected in view of the statistical relevance and contemplation of the theme in its entirety. **Discussion:** Given the cardiotoxicity of anthracyclines, all patients who are candidates for chemotherapy treatment should be evaluated from the cardiac point of view to establish a baseline cardiovascular pattern, which allows comparison during the therapeutic regimen. **Conclusion:** The identification of cardiovascular risk, the implementation of strategies to reduce risk, the correct and early diagnosis of cardiovascular decompensation and the institution of effective therapy are essential to reduce cardiotoxicity

INTRODUÇÃO

A incidência das doenças cardiovasculares em pacientes com câncer tem se tornado eventos cada vez mais frequentes.¹ Esse fato é resultado de avanços nas terapêuticas oncológicas disponíveis resultando tanto na melhora da qualidade de vida como no aumento da sobrevida dos pacientes.¹ Nas últimas décadas, os progressos nos tratamentos oncológicos resultaram também na maior exposição dos pacientes à fatores de risco cardiovasculares devido aos efeitos cardiotóxicos propiciados pelas terapias quimioterápicas e radioterápicas disponíveis.² Atualmente, observa-se uma mudança no paradigma em relação ao prognóstico do paciente oncológico, que passa a ser visto como um portador de uma doença crônica que ao longo de sua evolução pode apresentar descompensações agudas, como as manifestações cardiovasculares.³ A interação entre a Cardiologia e Oncologia têm contribuído para minimizar os efeitos adversos cardiovasculares e obter melhores resultados no tratamento do paciente com câncer.^{1,3}

Nesse contexto, a Cardio-Oncologia emerge como uma nova área de atuação visando prevenir, minimizar e acompanhar pacientes oncológicos submetidos a regimes de tratamento que possam oferecer desfechos cardiovasculares desfavoráveis.^{1,3}

Em janeiro de 2009, um grande passo foi dado para solidificação da atuação do médico Cardio-Oncologista com a criação da Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia, tendo como objetivo unir a Cardiologia e a Oncologia para promover o cuidado adequado ao paciente oncológico.^{1,2} A meta principal dessa fusão é promover a prevenção, o diagnóstico adequado e o tratamento das doenças cardiovasculares nesse grupo de pacientes, permitindo que estejam na melhor condição possível para receber o tratamento oncológico específico.^{1,2}

O modelo mais conhecido e estudado de cardiotoxicidade induzida por tratamentos oncológicos é relacionado a cardiomiopatia causada pelo uso de antraciclinas.⁴ Do ponto de vista fisiopatológico, observam-se alguns efeitos, incluindo apoptose, alterações do metabolismo do ferro, desregulação no metabolismo do cálcio e disfunção mitocondrial.⁴ Consequentemente, há disfunção e hipertrofia dos miócitos cardíacos.⁵ O estímulo comum desses eventos provavelmente está relacionado ao estresse oxidativo causado pela produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em fibrose e necrose miocárdica.⁵

O principal e mais temido desfecho cardiovascular do tratamento oncológico é a insuficiência cardíaca (IC).⁶ A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares.⁶ A disfunção ventricular após quimioterapia (QT) com antraciclinas tem sido um tema de recentes estudos e de novas pesquisas.⁷ Até pouco tempo, considerava-se que a disfunção ventricular pós-QT fosse uma situação clínica irreversível.⁷ Esse conceito se baseava em estudos antigos, nos quais o diagnóstico somente era feito em fases bastante avançadas da afecção.⁷ No entanto, atualmente com os avanços diagnósticos, tornou-se possível identificar nas fases iniciais os efeitos da cardiotoxicidade, permitindo a intervenção médica com o uso de medicações para insuficiência e medidas para prevenção da cardiotoxicidade induzida por QT.⁷

OBJETIVOS

Primário: Discorrer sobre a importância de uma nova área de atuação da cardiologia que se dedica ao cuidado e acompanhamento de pacientes submetidos a regimes de quimioterapia e radioterapia.

Secundário: Avaliar a prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, Analisar as técnicas utilizadas para diagnóstico, as medidas profiláticas disponíveis e os desfechos cardiovasculares mais importantes.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica através da busca de artigos e revisões de literatura acerca do tema. As bases de dados pesquisadas foram New England Journal of Medicine, American Heart Association, SCIELO, JACC. Foram selecionados artigos em inglês do período de 1998-2018. A partir dos descritores foram encontrados 460 títulos dos quais 20 artigos foram selecionados tendo em vista a relevância estatística e contemplação do tema na sua totalidade.

DISCUSSÃO

As antraciclinas representam uma das mais importantes classes de agentes antineoplásicos, sendo representadas pela doxorrubicina, epirrubicina e idarrubicina.⁸ As evidências sugerem que as antraciclinas apresentam três mecanismos de ação.⁸ Um seria pela formação de ligações com os grupos fosfolipídios (carregados negativamente) da membrana celular, alterando sua fluidez, assim como o transporte de íons.⁸ Outra atuação é a formação dos radicais livres de oxigênio e da semiquinona, através de um processo redutor enzimático.⁸ E por fim o outro mecanismo de ação seria a formação de ligações interfilamentares com o DNA, o que leva ao bloqueio da síntese do DNA e RNA e redução acentuada da atividade da topoisomerase II, ocasionando o rompimento dos filamentos da macromolécula (DNA).⁸

Os fatores de risco associados a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas são cardiopatia prévia, dose cumulativa e velocidade rápida de infusão do fármaco.⁸ Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca em geral são manifestações de pacientes com disfunção sistólica, enquanto pacientes com disfunção diastólica geralmente são assintomáticos.⁸ Sabe-se que o dano é maior com dose maior cumulativa.⁸ Administrações repetidas das antraciclinas podem resultar em lesão dose-dependente dos cardiomiócitos e dano no interstício, associadas com disfunção diastólica precoce e disfunção sistólica tardia, que são observadas tanto em modelos experimentais quanto na prática clínica.⁸

Dada a cardiotoxicidade das antraciclinas, todos os doentes candidatos à instituição de um tratamento quimioterápico devem ser avaliados do ponto de vista cardíaco para estabelecer um padrão basal cardiovascular, que permita a comparação

durante o regime terapêutico.⁹ Esta avaliação deve incluir: elaboração de história clínica e exame físico, realização de um eletrocardiograma, exame de imagem, geralmente o ecocardiograma transtorácico com estudo Doppler completo⁹. Nos casos em que o ecocardiograma não seja elucidativo, deve ser realizada ressonância magnética cardíaca (RMC).⁹ Os níveis basais de troponinas também devem ser obtidos para comparações durante e após o tratamento com antraciclina.⁹

Os efeitos tóxicos dos regimes quimioterápicos podem predispor a surgimento de arritmias cardíacas, nesse contexto o acompanhamento com eletrocardiograma é recomendado.⁹ O câncer gera um ambiente pró-arritmogênico, independentemente de outros fatores de risco dos pacientes.¹⁰ A incidência de arritmias no paciente oncológico ainda não está bem estabelecida e varia de acordo com o quimioterápico utilizado.¹⁰ A fibrilação atrial é a arritmia mais frequente no paciente oncológico, sendo responsável por significativa morbidade após cirurgia oncológica, havendo relatos de incidência de até 12,6%.¹⁰ Em se tratando em paciente com cardiomiopatia pelo uso de antraciclina, alterações eletrocardiográficas foram registradas em até 38,6% dos pacientes, como alterações no segmento ST, extra-sístoles supraventriculares e ventriculares e prolongamento do intervalo QT.¹¹ Dentre as arritmias relacionadas às antraciclina, a fibrilação atrial é a mais comum, presente em até 2% a 10% dos pacientes.¹¹ Taquicardia ventricular e fibrilação ventricular são raras.¹¹ Entretanto, casos de torsades de pointes foram descritos em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia.¹¹ Em casos mais graves que se acompanha da presença de síncope ou bloqueios atrioventriculares, o Holter de 24 horas pode ser usado com um recurso importante haja vista a necessidade de se alterar o regime quimioterápico ou lançar mão de dispositivos como marca-passo.¹⁰ É de suma importância ter em mente que a atuação do médico cardio oncologista deve ser individualizada caso a caso.¹⁰

A monitorização da função cardíaca através de ecocardiograma, é aconselhada nos pacientes que são indicados regimes com antraciclina.¹² O Global Longitudinal Strain (GLS), é um método obtido através da ecocardiografia 2 D strain-speckle tracking, tal metodologia tem como diferencial detectar mais precocemente alterações decorrentes da cardiotoxicidade induzida por antraciclina, tem-se revelado um preditor mais sensível de IC do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), uma vez que, durante o tratamento com antraciclina, a alteração do primeiro precede a diminuição do segundo.¹² Em pacientes com um queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para um valor absoluto entre 50 – 59% que possuem um strain global longitudinal

(GLS) > 16% são considerados FEVE preservada, enquanto aqueles com queda do GLS para um valor < 16% ou uma queda maior de 15% do valor basal são considerados como disfunção ventricular subclínica e uma estratégia de cardioproteção deveria ser iniciada.¹³ Nos pacientes com redução de FEVE para menos de 50% é dado o diagnóstico de cardiotoxicidade e medicações cardioprotetoras deverão ser iniciadas.¹³ Dependendo dos valores da FEVE deve-se encaminhar o paciente para uma consulta com médico com atuação em cardio-oncologia para avaliação da continuidade do tratamento oncológico e avaliação de terapias alternativas para a disfunção ventricular, pois quando esta é severa e a continuidade de tratamento do câncer poder ser prejudicial para ao paciente.¹³

Com o uso da RM é possível detectar alterações miocárdicas sutis e aumento do volume extracelular, achados consistentes com edema ou fibrose difusa.¹² Apesar de este ser um método bastante sensível e reprodutível para a medição da função cardíaca e caracterização do tecido miocárdico, tem disponibilidade limitada e custo elevado.¹² Uma outra opção é a angiografia com radionuclídeos.¹⁴ Trata-se de um método disponível e reprodutível, mas tem como fator limitante a exposição dos pacientes a radiações ionizantes, contribuindo para um aumento da dose cumulativa de radiação, desse modo não faria sentido expor ao paciente a outro método que também pode ocasionar cardiotoxicidade.¹⁴

A biópsia endomiocárdica surge como o padrão ouro, sendo o exame de maior sensibilidade e especificidade na detecção e monitorização dos efeitos adversos provocados pelas antraciclinas.¹ Com este método é possível visualizar-se a perda de miofibrilas, a vacuolização do citoplasma, dilatação do retículo sarcoplasmático, aumento do número de lisossomos e edema das mitocôndrias.¹⁵ No entanto, o caráter invasivo deste procedimento limita o seu uso na prática clínica.¹⁵

Os biomarcadores constituem métodos específicos de detecção de dano cardiovascular, além disso também permitem a determinação da extensão e reversibilidade do mesmo.¹⁶ Assim, enquanto o aumento dos níveis de troponina T e I é um indicador de lesão nos cardiomiócitos, os níveis de BNP e de porção N-terminal do proBNP (NT-proBNP) podem refletir um aumento do stress miocárdio.¹⁶ A elevação das troponinas pode ser considerada um marcador precoce de detecção de cardiotoxicidade, ao passo que o BNP parece ter menor sensibilidade.¹⁶

A prevenção primária da cardiotoxicidade pode ser obtida através de duas abordagens principais.⁹ A primeira e mais importante diz respeito a redução do potencial

cardiotóxico das antraciclina através da prescrição da menor dose terapêutica possível, tendo em vista que a cardiotoxicidade tem relação dose dependente, administração através de infusão contínua e escolha das antraciclina com menor potencial de cardiotoxicidade.⁹ A segunda intervenção se dá através do uso de medicamentos cardioprotetores.⁹

A cardioproteção conferida pelos bloqueadores-beta (BB) sobre a cardiotoxicidade advinda da antraciclina parece advir do seu efeito antioxidante e das suas propriedades antiapoptóticas, sendo um exemplo de destaque o carvedilol.¹⁷ Este fármaco tem mostrado resultados promissores na diminuição da incidência de cardiomiopatia induzida por antraciclina, preservando a função sistólica e diastólica.¹⁷ Em crianças, o carvedilol limitou a elevação da troponina I e aumentou tanto a fração de encurtamento quanto o pico sistólico de strain rate global.¹⁷

Em março de 2018 foi publicado no Journal of the American College of Cardiology o estudo CECCY, cujo título foi "Caverdilol para prevenção de cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia", vale destacar que se trata de um estudo brasileiro.¹⁸ O objetivo principal do estudo foi avaliar a função do carvedilol na prevenção da cardiotoxicidade relacionada às antraciclina.¹⁸ O desenho do estudo foi um ensaio clínico randomizado prospectivo, unicêntrico, duplo cego, placebo-controlado.¹⁸ As análises foram realizadas de acordo com a intenção de tratamento.¹⁸ O estudo randomizou um total de 192 pacientes em um período de 6 meses.¹⁸ Os critérios de inclusão do estudo foi idade maior que 18 anos e diagnóstico de adenocarcinoma invasivo de mama com indicação de terapia adjuvante ou neoadjuvante.¹⁸ Foram excluídos do estudo pacientes em que havia impossibilidade de avaliação da função ventricular esquerda, história prévia de quimioterapia e radioterapia, sintomas de insuficiência cardíaca, diagnóstico prévio de cardiomiopatia, doença arterial coronariana, doença valvar mitral ou aórtica moderada ou grave, uso de IECA, BRA, betabloqueadores, contraindicação ao uso de betabloqueadores, pacientes com expressão genética do HER2.¹⁸ O estudo mostrou uma incidência de 13,5-14,5% de cardiotoxicidade.¹⁸ Neste cenário, o carvedilol não impactou na redução precoce da fração de ejeção ventricular esquerda.¹⁸ No entanto, o uso do carvedilol resultou em significativa redução nos níveis de troponina e disfunção diastólica.¹⁸ O estudo foi muito bem desenhado, com metodologia correta, que mostrou que em pacientes com câncer de mama invasivo submetidos à quimioterapia baseada em antraciclina, o carvedilol versus placebo não foi eficaz na prevenção de uma redução da FEVE.¹⁸ O carvedilol foi

associado a uma menor frequência de valores detectáveis de troponina I e disfunção diastólica anormal.¹⁸ O estudo não mostrou possuir poder suficiente para detectar uma diferença nos desfechos clínicos entre os grupos de tratamento provavelmente em decorrência do tamanho da amostra.¹⁸

Outra classe medicamentosa que possui benefícios comprovados em pacientes com sintomatologia de IC são os IECAs.⁹ São medicações capazes de reduzir a morbidade, a mortalidade e possuem impacto na melhora da qualidade de vida.⁹ Essa afirmação baseia-se em numerosos ensaios randomizados, placebo-controlados, que demonstraram os benefícios dos IECA nos diferentes estágios evolutivos da IC, desde os mais avançados aos moderados, e mesmo na disfunção ventricular sistólica assintomática.⁹ O IECA pode ser usado como uma terapêutica em diferentes etiologias de IC, a partir do diagnóstico da disfunção ventricular, mesmo que os sintomas não estejam instalados ainda.⁹ Nesse contexto, é exatamente o que se recomenda em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico caso seja diagnosticada cardiotoxicidade.⁹ No decorrer do acompanhamento dos pacientes submetidos a tratamento com antraciclinas, a detecção de sinais de disfunção sistólica e ou diastólica, é indicado a introdução dessa classe de medicamentos, na maior dose tolerada.⁹ Em casos de intolerância ao uso dos IECA está indicado início dos bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), para obtenção do efeito vasodilatador e de bloqueio neuro-hormonal, impedindo o remodelamento cardíaco e evolução do quadro de IC.⁹

Além da profilaxia medicamentosa, outra forma importante de profilaxia é a realização de exercícios físicos.¹⁹ Já é bem estabelecido na população geral que a sua realização está atrelada a melhora da qualidade de vida e redução significativa do risco cardiovascular e doenças metabólicas.¹⁹ Sabe-se que estilo de vida sedentário está associado ao aumento significativo no risco de obesidade, síndrome metabólica e desfechos coronarianos desfavoráveis.¹⁸ Tem-se documentado uma relação entre sedentarismo e maior risco de alguns tipos de câncer.¹⁸ As evidências atuais sugerem que o aumento do exercício físico após o diagnóstico do câncer pode reduzir o risco de recorrência e de mortalidade.¹⁸ O câncer e seu tratamento estão associados a uma série de alterações metabólicas sistêmicas que podem comprometer de forma significativa a qualidade de vida e a expectativa de vida do paciente mesmo após a cura.¹⁹ O sedentarismo, o aumento da atividade inflamatória, as alterações de coagulação e os efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia estão associados a um maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares como a hipertensão arterial, a insuficiência

cardíaca e a doença coronariana.¹⁹ A função cardiopulmonar pode apresentar decréscimo significativo pela imobilidade, perda muscular, sobrepeso, anemia, comprometimento cardiovascular e/ou pulmonar, procedimentos cirúrgicos, radioterapia e quimioterapia.¹⁹ Todas essas alterações estão associadas a uma pior qualidade de vida, menor tolerância ao tratamento oncológico e pior prognóstico.^{19,20} Além da melhor performance cardiopulmonar, a realização de exercício físico está vinculada a efeitos benéficos na esfera psicossocial, com melhora da autoestima, redução de depressão e melhora da qualidade de vida.^{19,20} Apesar dos resultados positivos, ainda não é muito bem estabelecido o momento ideal para iniciar a reabilitação, tipo de exercício, frequência e duração da intervenção.^{19,20}

CONCLUSÃO

Com aumento da incidência do câncer e da maior sobrevida dos pacientes, a prevenção e o tratamento das doenças cardiovasculares nessa população vêm ganhando destaque. A identificação do risco cardiovascular, a implementação de estratégias para redução de risco, o diagnóstico correto e precoce da descompensação cardiovascular e a instituição da terapêutica eficaz são fundamentais para redução da cardiotoxicidade, sendo esta uma das complicações mais importantes e responsável por elevada morbimortalidade. Tais medidas visam reduzir o risco de mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente, sem interferir, se possível, no tratamento específico do câncer.

Atualmente estão em andamento diversos estudos com o objetivo de avaliar o grau de proteção conferido por determinadas estratégias terapêuticas, farmacológicas ou não, na prevenção da toxicidade induzida por antraciclinas. Ao longo dos anos espera-se que os resultados de tais estudos possam ser elucidativos e possam nortear condutas e ações que visem tratar e acompanhar pacientes oncológicos proporcionando impacto positivo na qualidade de vida e sobrevida destes pacientes.

O crescimento da cardio-oncologia no mundo é notável e o Brasil tem se mostrado pioneiro na promoção de estudos e eventos dedicados ao tema. Vale ressaltar que encontro mundial de Cardio Oncologia foi realizado em outubro de 2019 em São Paulo, tendo o encontro reunido as maiores referências mundiais no tema e sendo publicado diversos estudos promissores.

REFERÊNCIAS

1. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-71. Acesso em 23 Nov 2019. Disponível

em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842180>

2. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart*. 2008;94(11):1503-8. Acesso em 11 Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931163>

3. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):3-15. Acesso em 12 Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399520>

4. Bocchi E, Braga F, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al/ Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 suppl.1):1-73. Acesso em 11 Out 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abc/v93n1s1/abc93_1s1.pdf

5. Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobaggy GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer*. 1985;56(6):1361-5. Acesso em 9 Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4027874>

6. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999;25(4):237-47. Acesso em: 09 Nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10448132>

7. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1994;28(9):1063-72. Acesso em: 24 Nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803884>

8. Almeida VL, et al; Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: an introduction. *Quim. Nova*, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005. Acesso em: 10 Out 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v28n1/23048.pdf>

9. Kalil FR et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da SBC. *Arq Bras Cardiol* 2011 96(2):1-52. Acesso em: 13 Nov 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000700001

10. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *J Am Soc Echocardiogr*, 27 (2014), pp. 911-939. Acesso em 13 Nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172399>

11. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention *J Natl Cancer Inst*, 102 (2010), pp. 14-25. Acesso em: 02 Nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802286/>

12. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86. Acesso em: 02 Nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801562>

13. Kishi S, Yoshida A, Yamauchi T, Tsutani H, Lee JD, Nakamura T, et al. Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2000;71(2):172-9. Acesso em 19 Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10745628>

14. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Therapeutics*, 125 (2010), pp. 196-218. Acesso em 03 Nov 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725809001934>

15. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018 Aug;11(8):1122-1131. Acesso em 17 Out. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30092969>

16. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively *J Nucl Cardiol.*, 20 (2013), pp. 443-464. Acesso em 13 Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23572315>

17. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro *J Mol Cell Cardiol.*, 37 (2004), pp. 837-846. Acesso em: 30 Out 2019; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380674>

18. Avila MS et al. Carvedilol for prevention of Chemotherapy Related Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-2290. Acesso em: 09 Nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380674>

19. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3527-32. Acesso em 12 Nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822844>

20. Courneya KS. Exercise interventions during cancer treatment: biopsychosocial outcomes. *Exerc Sport Sci Rev*. 2001;29(2):60-3. Acesso em: 17 Out. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337824>

DOENÇA CELÍACA E HEPATOPATIA DE CAUSA INDETERMINADA

CELIAC DISEASE AND LIVER DISEASE OF INDETERMINED CAUSE

Laís F. Bandoli¹; André Luiz M. Torres²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Cirrose Hepática; Doença celíaca; Hepatite.
Keywords: Liver Cirrhosis; Celiac Disease; Hepatitis.

RESUMO

Introdução: A Doença Celíaca (DC) é uma enteropatia crônica autoimune, relacionada à ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos. Os pacientes podem apresentar manifestações intestinais como distensão abdominal, diarreia e extraintestinais como anemia ferropriva, infertilidade, osteoporose e alterações hepáticas. O tratamento é baseado na dieta isenta de glúten. **Objetivo:** Descrever dois casos de pacientes com o diagnóstico de doença celíaca com manifestações hepáticas.

Relato de Caso 1: Paciente do sexo feminino, 53 anos, iniciou aos 38 anos diarreia volumosa, 10 evacuações ao dia, associada a perda ponderal significativa. Solicitados exames e alterados apenas FAL e GGT 2 a 4X LSN. As sorologias anti-transglutaminase (TTG) e anti-endomísio (EMA) foram positivas e houve melhora do quadro clínico e laboratorial com dieta isenta de glúten. **Caso 2:** JRL, sexo masculino, 70 anos, iniciou investigação de ascite de início recente, associada a perda ponderal e diarreia líquida intermitente. Os exames laboratoriais mostraram AST e ALT 2 a 3 X LSN, FAL e GGT 5 a 6X LSN, albumina 2 g/dl e hipergamaglobulinemia, à custa de IgA. As biópsias duodenais foram compatíveis com DC e as sorologias TTG e EMA foram positivas.

Método: As informações foram obtidas por meio de entrevista com os pacientes, registro fotográfico dos exames realizados e revisão da literatura. **Considerações Finais:** O estudo expõe um caso pouco descrito na literatura sobre Doença Celíaca e sua associação com manifestações hepáticas como a fibrose e cirrose hepática. Dessa forma, o trabalho alerta os médicos sobre a possibilidade de casos semelhantes.

ABSTRACT

Background: Celiac Disease (CD) is a chronic autoimmune enteropathy related to gluten

¹ Estudante do curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

² Professor do curso Graduação em Medicina do UNIFESO

ingestion in genetically predisposed individuals. Patients may present intestinal manifestations such as bloating, diarrhea and extraintestinal manifestations such as iron deficiency anemia, infertility, osteoporosis and liver abnormalities. The treatment is based on a gluten free diet. **Objectives:** To describe two cases of patients diagnosed with celiac disease with liver manifestations. **Case Study 1:** A 53-year-old female patient presented with massive diarrhea at the age of 38, 10 bowel movements a day, associated with significant weight loss. Requested exams and changed only FAL and GGT 2 to 4X LSN. Anti-transglutaminase (TTG) and anti-endomysium (EMA) serologies were positive and there was an improvement in the clinical and laboratory conditions with a gluten-free diet. **Case 2:** JRL, male, 70 years, initiated investigation of recent onset ascites associated with weight loss and intermittent fluid diarrhea. Laboratory tests showed AST and ALT 2 to 3 X LSN, FAL and GGT 5 to 6X LSN, albumin 2 g/ dl and hypergammaglobulinemia at the expense of IgA. Duodenal biopsies were compatible with CD and TTG and EMA serologies were positive. **Methods:** Information was obtained through interview with the patients, photographic record of the exams performed and literature review. **Conclusions:** The study presents a case little described in the literature about Celiac Disease and its association with liver manifestations such as fibrosis and liver cirrhosis. Thus, the paper warns doctors about the possibility of similar cases.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia crônica autoimune, causada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos.^(1-6,11-15) Afeta cerca de 1% da população mundial.^(1,4,5,7,11,12) Quando o paciente é exposto ao glúten, este é parcialmente digerido na luz do tubo digestivo e ocorre um aumento da permeabilidade intestinal, que por sua vez estimula a resposta imune adaptativa e induz um estado de inflamação intestinal crônica, responsável pela má absorção dos nutrientes.⁽¹⁾ Dessa forma, pode-se observar destruição da mucosa intestinal com atrofia intestinal, hiperplasia de criptas e infiltração intraepitelial linfocítica.⁽¹⁾

As manifestações clínicas variam desde intestinais como diarreia crônica, distensão abdominal, perda de peso até extra-intestinais como anemia por deficiência de ferro, infertilidade, osteoporose, dermatite herpetiforme, miocardite autoimune, e doença hepática.^(1,2,7,12) Com relação à doença hepática, existem dois tipos principais relacionados à DC: doença hepática autoimune e criptogênica, sendo a última mais prevalente.^(1,2,7,8,11) É também um achado relativamente comum, o aumento isolado de transaminases.^(1-6,9-11,13,15) Já a presença de hepatite e cirrose hepática são menos

comuns.^(4,5,9,10,13)

Na presença de sintomas de DC, a hipótese diagnóstica deve ser aventada e desta forma, solicitados anticorpos, incluindo antitransglutaminase IgA e antiendomísio, que estarão elevados.^(1,7,11,13) A endoscopia digestiva alta (EDA) deve sempre ser realizada nesses pacientes, a fim de avaliar a mucosa duodenal através de exame histopatológico.^(1,7,13) A confirmação da doença ocorre por meio de resposta clínica, laboratorial e histológica à dieta isenta de glúten, por um período de 6-12 meses.^(1,6)

Vale ressaltar que nos casos de acometimento hepático, a dieta isenta de glúten também deve ser instituída, uma vez que diversos trabalhos demonstram a redução e em alguns casos normalização dos parâmetros laboratoriais, associada a uma regressão de quadros como fibrose e cirrose.^(5,7,10,12,13,15)

Podemos afirmar que em pacientes com doença hepática de causa indeterminada, a doença celíaca deve ser rastreada, para obtenção de diagnóstico e instituição de terapêutica precocemente.^(1,2,4,7,9)

OBJETIVOS

Primário: Alertar médicos e profissionais de saúde sobre a relação de causalidade entre doença celíaca e doença hepática crônica.

Secundário: Descrever dois casos de pacientes com o diagnóstico de doença celíaca com manifestações hepáticas.

MÉTODOS

O presente artigo é um Relato de Caso, de cunho observacional. A revisão bibliográfica foi realizada através das bases de dados Pubmed (Medline) e Cochrane. As palavras-chave usadas foram: Cirrose Hepática; Doença celíaca e Hepatite, sendo encontrados 122 artigos. Os critérios de seleção foram idioma em Português, Inglês ou Espanhol (112 artigos), estudo em humanos (103 artigos). Também foi usado o critério temporal, sendo escolhidos artigos dos últimos 10 anos, sendo encontrados 34 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram escolhidos aqueles mais relacionados ao tema e selecionados 15 artigos. As informações dos pacientes foram obtidas por meio de entrevista e registro fotográfico dos exames realizados.

RELATO DOS CASOS

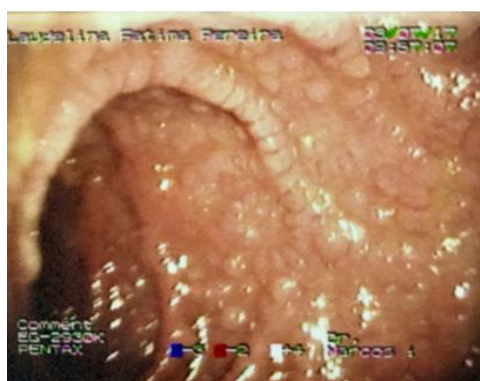
CASO 1

LFSP, sexo feminino, branca, 57 anos, casada, doméstica, natural de São José do Vale do Paraíso, residente em Teresópolis. Aos 38 anos de idade, paciente iniciou

queixas de diarreia crônica, de grande volume (10 evacuações ao dia), sem sangue, associado a perda ponderal de 20 kg no período. Durante investigação recebeu o diagnóstico de Doença de Crohn, iniciando tratamento com mesalazina, com melhora parcial dos sintomas.

Em 2017, procurou ajuda no ambulatório do UNIFESO, onde o diagnóstico de Doença de Crohn foi interrogado, sendo indicada a realização de alguns exames laboratoriais para investigação diagnóstica. Não apresentaram alterações: hemograma, Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), provas de função hepática, ceruloplasmina, alfa-1 antitripsina (A1AT), ferritina, sorologias para hepatite B e C, HIV e marcadores de autoimunidade como Fator antinúcleo (FAN), Anti-músculo liso (AML), Anti-microssomal fígado-rim (ALKM1) e anti-mitocôndria (AMA). Foram constatadas alterações em fosfatase alcalina (FA): 161 (VR: <100), Gamaglutamil-transpeptidase (GGT): 57 (VR: <38), e positividade para o anti-transglutaminase IgA (TTG) e anti-endomísio (EMA). Dessa forma, foi solicitada a revisão de lâminas da 2ª porção duodenal, obtidas pela endoscopia digestiva alta (EDA) feitas em 2017, ambas compatíveis com Doença Celíaca (Figura 1).

Figura 1- Endoscopia digestiva alta da paciente evidenciando alterações compatíveis com Doença Celíaca. 2017



Diante do diagnóstico provável foi iniciada dieta isenta de glúten, em agosto de 2017, com melhora completa da diarreia e ganho ponderal progressivo de 8,5 kg em 3 meses. Diante das alterações demonstradas nos exames laboratoriais da paciente, foi solicitada Ultrassonografia (USG) de abdome que descreveu fígado diminuído, com contornos irregulares e sem alterações nas vias biliares.

Além disso, foi indicada Elastografia, realizada em abril de 2018, com resultado: 11,6 kPa, indicativo de fibrose moderada. Colangioressonância do mesmo período que evidenciou fígado com discreta proeminência do lobo caudado e redução do segmento IV, com contornos dentro dos limites de normalidade, sendo os achados relacionados com hepatopatia crônica incipiente. Leve ectasia do colédoco 7 mm. Solicitada biópsia

hepática (Figura 2), que demonstra a presença de fibrose perivenular e perissinusoidal, compatível com hepatite reacional com septos e achados inespecíficos. Escore F2 de Metavir.

Figura 2- Biópsia hepática da paciente.

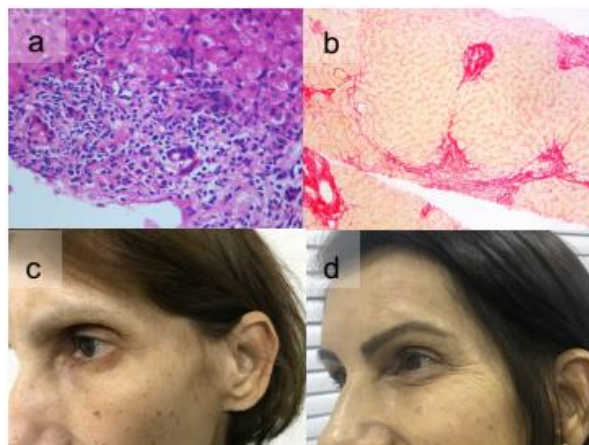


Figura 2a. Espaço porta permeado por infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário e com ductos biliares exibindo epitélio de aspecto degenerativo.(HE, 400x). Figura 2b Fibrose portal e perissinusoidal, com presença de septos. (Picro-Perls, 100x). Figura 2c Foto autorizada obtida em 2017, ao diagnóstico. Figura 2d. Foto autorizada, obtida após 12 meses de dieta isenta de glúten.

Paciente comparece a consulta ambulatorial após 12 meses de dieta isenta de glúten, em bom estado geral, referindo melhora dos hábitos intestinais. Solicitado novos exames, com normalização dos parâmetros laboratoriais e negatificação do anti-transglutaminase A. Realizada endoscopia digestiva alta para controle (Figura 3), que evidenciou esofagite de refluxo grau B de Los Angeles associado a ausência de pregueado na 2ª porção duodenal, compatível com Doença Celíaca. Biópsia: atrofia de vilosidades, espessura da mucosa habitual. Linfócitos, plasmócitos e presença de linfócitos intraepiteliais - Marsh modificada: 1.

Figura 3. Endoscopia digestiva alta de controle



CASO 2

JRL, sexo masculino, 70 anos, branco, casado, natural e residente em

Teresópolis-RJ. Paciente aos 68 anos de idade, iniciou queixas de diarreia crônica, de volume aumentado (6 evacuações ao dia), sem associação com a alimentação e sem conteúdo sanguinolento, associado a perda ponderal de 13 kg no período de 6 semanas. Negava outros sintomas. Paciente ex-tabagista, nega etilismo.

A fim de prosseguir uma adequada investigação do caso, foram solicitados exames laboratoriais, sendo relevantes para o caso:

Tabela 1. Exames laboratoriais do paciente.

AGO/17		AGO/17	
Htc	36%	PT	7,5 g/dl
Hb	12,2 g/dl	Alb	2,0 g/dl
Leucócitos	8700 /mm ³	Gamaglob	42%
Plaquetas	116.000 /mm ³	BT	0,7
INR	1,06	Na	135
Glicose	92 mg/dl	K	4,8
Uréia	57 mg/dl	Ferritina	170
Creatinina	1,3 mg/dl	Anti-HIV	NR
AST	101 (<37)	Anti-HCV	NR
ALT	66 (<37)	Anti-HBc	NR
FAL	536 (<100)	HBsAg	NR
GGT	258 (<40)		

Para esclarecimento diagnóstico foram solicitados marcadores de autoimunidade como no caso acima, todo não reagentes e anti-transglutaminase IgA (TTG) de 2210 (VR <150). Dessa forma, foi solicitada EDA com biópsia da 2ª porção duodenal, que demonstrou macroscopicamente varizes esofágicas de grosso calibre, com sinais vermelhos, associado a varizes gástricas, com bulbite erosiva moderada, além de ausência de pregueado na 2ª porção duodenal. O resultado da biópsia do segmento foi compatível com Doença Celíaca.

No período inicial de investigação, o paciente evoluiu com ascite e edema de membros inferiores, sendo solicitada internação hospitalar. Durante a internação foi indicada paracentese do líquido ascítico, que revelou GASA: 1,4 com proteína de 1,9 sugerindo etiologia cirrótica. Além disso, a pesquisa de bacilo ácido-álcool resistente foi negativa, associada a gram e culturas negativas. Solicitado USG de abdome que demonstrou fígado irregular, heterogêneo, aumento do lobo esquerdo e caudado, veia porta 16 mm e Fibroscan 29,1 kPa, o que indica fibrose avançada.

Para avaliação do quadro hepático do paciente foi solicitada biópsia hepática (Figura 4) cujo resultado foi quadro histopatológico indicativo de patologia dos ductos biliares associada a alterações necro-inflamatórias parenquimatosas e portais. Compatível com Cirrose por Doença Celíaca - Child A5 / MELD 9.

Figura 4- Biópsia hepática do paciente.

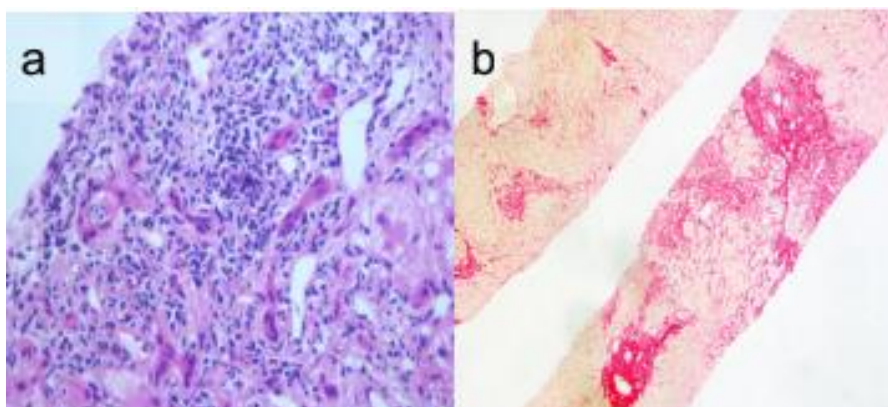


Figura 4a Espaço porta permeado por infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, com ductos biliares exibindo epitélio com marcado aspecto degenerativo, além de reação ductular. (HE, 400x) Figura 4b. Marcada fibrose portal, periportal e perissinusoidal, com presença de septos. (Picro-Perls, 40x).

Ainda em 2017, foi iniciada dieta isenta de glúten para o paciente havendo melhora importante do estado geral, resolução do quadro diarreico, redução progressiva da ascite e suspensão da terapia diurética, além de ganho ponderal de 3,5 kg em 2 meses. Houve também melhora importante dos parâmetros laboratoriais, com exceção da fosfatase alcalina e gama-GT, sendo interrogada uma Colangite Biliar Primária com AMA não reagente (foram solicitados AMA fração M2, anti-GP210 e anti-SP100, todos não reagentes). Vale ressaltar que não houve negatização de anti-transglutaminase IgA.

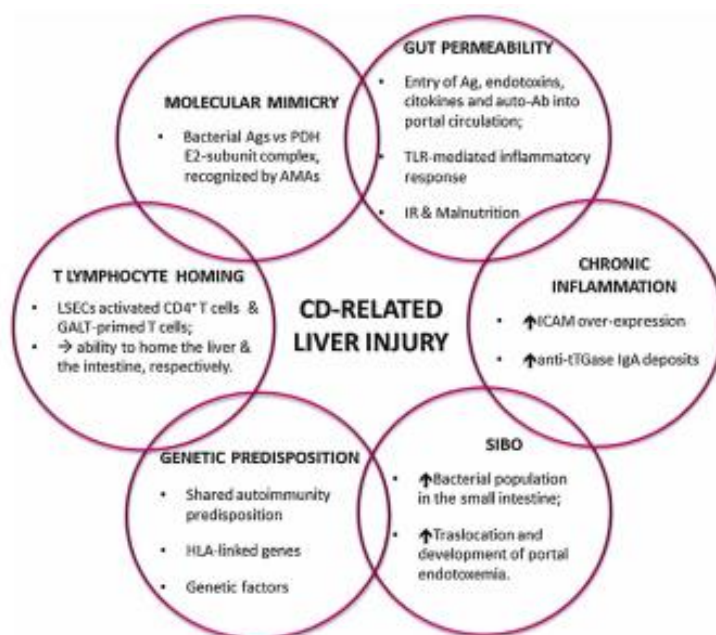
O paciente permanece sendo acompanhado e rastreado para carcinoma hepatocelular com USG abdome e alfafetoproteína de 6 em 6 meses.

DISCUSSÃO

A doença celíaca é a doença mais comum de intolerância alimentar no mundo, afetando 1% da população caucasiana.¹ É uma enteropatia crônica autoimune, causada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos.^(1-6,11-15) A mutação mais comumente relacionada é HLA-DQ2 e HLA-DQ8.^(6,12,13,15) Vale ressaltar que a doença não se manifesta na ausência dessas mutações e dessa forma, se o paciente for negativo nos testes genéticos, o diagnóstico de DC não pode ser dado.⁽¹²⁾ Os pacientes em questão não foram submetidos a testes genéticos, uma vez que as sorologias e biópsias foram compatíveis com DC.

Com relação à fisiopatologia, acredita-se que o aumento da permeabilidade intestinal decorrente da exposição ao glúten geraria um meio propício a inflamação intestinal, com indução da resposta imune.⁽¹⁾ Isso levaria a uma disbiose e crescimento bacteriano aumentado na flora intestinal, causando má absorção e nutrição, presente nos pacientes com DC.⁽¹⁾

Figura 5. Principais vias que desempenham algum papel na determinação de lesão hepática na DC.



Fonte: Marciano F¹

É importante destacar que o mecanismo de injúria hepática na DC ainda é incerto, porém pode incluir o aumento da permeabilidade intestinal, pela indução de zonulina - uma molécula envolvida na regulação estrita das junções - levando a lesão e inflamação da mucosa decorrente da liberação de diversas moléculas imunomoduladoras.^{9,10} O resultado é uma doença hepática em variados graus.¹⁰

A maioria dos portadores da doença são assintomáticos, porém as manifestações clínicas, quando presentes, são variáveis desde intestinais (diarréia, distensão abdominal), assim como extra intestinais (perda de peso, anemia ferropriva, osteoporose, dermatite herpetiforme, infertilidade e manifestações hepatobiliares).^(1,2,7,12) Cerca de 20% a 30% dos pacientes com DC apresentam manifestações extraintestinais, sendo a hepática mais comum.⁹

Existem duas formas principais de lesão hepática na DC: criptogênica e auto-imune. A lesão hepática criptogênica é mais frequente; tipicamente assintomática e é caracterizada por hipertransaminasemia leve.⁹ A elevação inespecífica de AST/ALT acomete cerca de 40% dos pacientes.^(9,11,13,15) Nesses casos há resolução dentro de 6 a 12 meses após o início de uma dieta sem glúten.⁹ Já a doença hepática auto-imune (AIH) relacionada à CD, pode causar progressão crônica, levando a um prejuízo hepático.⁹

Outras associações podem ser encontradas, como colangite biliar primária (CBP), hepatite, fibrose hepática e até cirrose hepática, sendo as duas últimas menos

comuns. ^(1,3,6,9,11,15) A paciente 1 apresentou fibrose hepática relacionada à DC e o paciente 2 cirrose hepática sem outra causa identificada.

Vale ressaltar que a elevação de AST/ALT pode ser o primeiro sinal de Doença Celíaca e, deste modo, pacientes com hepatopatias de origem indeterminada devem ser rastreados para DC. ^(2,5,6,13) Nesses pacientes pode ser indicado o Fibroscan, sem grandes validações para DC na literatura. ⁽⁵⁾ Já a biópsia hepática, por ser um procedimento invasivo, não se faz necessária em todos os casos, apenas se o Fibroscan estiver alterado ou AST/ALT elevado a despeito da dieta isenta de glúten. ^(5,6) A biópsia hepática demonstra alterações inespecíficas como hiperplasia de células de Kupffer, esteatose macrovesicular, necrose e proliferação ductular focal. ⁽¹⁵⁾

O diagnóstico de DC é dado quando há suspeita clínica, associado a elevação de autoanticorpos como anti-transglutaminase IgA e anti-endomísio, além de EDA com histologia duodenal compatível. ^(1,7,13-14) A biópsia duodenal fornece a classificação de Marsh sendo Marsh 0, normal; Marsh I elevação de linfócitos intraepiteliais (IEL); Marsh II: hiperplasia de cripta; Marsh III: atrofia das vilosidades. Com base no grau de atrofia, Marsh III foi subclassificado em IIIA (atrofia vilosa leve), IIIB (atrofia vilosa moderada) e IIIC (atrofia vilosa grave). ⁷ Vale salientar que os títulos de anti-transglutaminase IgA são maiores em pacientes com atrofia de vilosidades se comparados aos sem atrofia. ⁷ Dessa forma, é iniciada dieta isenta de glúten, que demonstra resposta clínica, laboratorial e histológica em cerca de 6-12 meses de adesão. ^(6,7,13,15)

No acompanhamento da doença celíaca é importante avaliar os títulos de anticorpos e alguns autores recomendam a realização de biópsias intestinais, baseado no fato de ser fundamental na avaliação de cicatrização mucosa. ¹² Se um dano equivalente a Marsh II ainda estão presentes, é necessária outra biópsia, após 12 meses. ¹² No entanto, a correlação entre sintomas, cicatrização da mucosa e desfecho posterior da DC não é clara. ¹² Porém, outros autores negam a necessidade da realização de biópsias duodenais no acompanhamento de pacientes com DC, por ser um exame invasivo. ¹⁵

Os pacientes que apresentam alterações hepáticas relacionadas à DC devem ser tratados com dieta isenta de glúten, associado ao tratamento da doença hepática de base. ^(5,7,10,12,13,15) O acompanhamento deve ser feito com titulações de autoanticorpos para avaliar normalização ou negatificação dos mesmos e, em alguns casos, regressão da fibrose e cirrose hepática. ^(5,7,10,12,13,15) Pacientes com cirrose hepática devem realizar ultrassom de abdome e alfafetoproteína de 6 em 6 meses, a fim de rastrear o carcinoma

hepatocelular (CHC). ¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo expõe dois casos pouco descritos na literatura sobre a Doença Celíaca como fator associado à doença hepática de causa indeterminada. Além disso, relaciona a doença a diversas patologias hepáticas como elevação inespecífica de AST/ALT, Cirrose Biliar Primária, Fibrose Hepática e até Cirrose Hepática. Dessa forma, a pesquisa alerta os médicos e outros profissionais de saúde sobre a possibilidade de casos semelhantes. Vale ressaltar a importância do diagnóstico precoce e introdução do tratamento com dieta isenta de glúten, fundamental na melhora clínica, laboratorial e até histológica desses pacientes.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores alegam não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Digestive and Liver Disease* 2015 October 48 (2016) 112–119.
2. Majumdar K, Sakhuja P, Puri AS, Gaur K, Haider A, Gondal A. Coeliac disease and the liver: spectrum of liver histology, serology and treatment response at a tertiary referral centre. *J Clin Pathol* 2017;0:1–8.
3. Mirzaaghaa F, Azali SH, Islami F, Zamani F, Khalilipour E, Khatibian M, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: A cross-sectional study and a systematic review. *Digestive and Liver Disease* 42 (2010) 620–623
4. Singh P, Agnihotri A, Jindal G, Sharma PK, Sharma M, Das P, et al. Celiac disease and chronic liver disease: Is there a relationship? *Indian J Gastroenterol* (November–December 2013) 32(6):404–408
5. Massironi S, Rossi RE, Fraquelli M, Bardella MT, Elli L, Maggioni M, et al. Transient elastography in patients with celiac disease: A noninvasive method to detect liver involvement associated with celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012; 47: 640–648
6. Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. *Clin Liver Dis* 23 (2019) 167–176
7. Maiwall R, Goel A, Pulimood AB, Babji S, J Sophia, Prasad C, et al. Investigation into celiac disease in Indian patients with portal hypertension. *Indian Society of Gastroenterology* 2014
8. Ferrari F, Mennini M, Cucchiara S. Portal hypertension and celiac disease: A true association? *Indian Society of Gastroenterology* 2015 April.
9. Mounajjed T, Oxentenko A, Shmidt E, Smyrk T. The Liver in Celiac Disease: Clinical Manifestations, Histologic Features, and Response to Gluten-Free Diet in 30 Patients. *Am J Clin Pathol* 2011;136:128-137

10. Gaur K, Sakhuja P, Puri AS, Majumdar K. Gluten-Free Hepatomiracle in "Celiac Hepatitis": A Case Highlighting the Rare Occurrence of Nutrition-Induced Near Total Reversal of Advanced Steatohepatitis and Cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:461-4.
11. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, et al. Prevalence of Abnormal Liver Function Tests in Celiac Disease and the Effect of a Gluten-Free Diet in the US Population. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1216–1222
12. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* 2019;156:885–889
13. Drastich P, Honsová E, Lodererová A, Jarešová M, Pekáriková A, Hoffmanová I, et al. Celiac disease markers in patients with liver diseases: A single center large scale screening study. *World J Gastroenterol* 2012 November 21; 18(43): 6255-6262
14. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017 February 7; 23(5): 776-791
15. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, Lopez R, Bennett AE, Barnes D, et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: A prospective study. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j 558–563

SIBILÂNCIA RECORRENTE E ASMA EM LACTENTES E PRÉ-ESCOLARES

RECUREENT WHEEZING AND ASTHMA IN INFANTS AND PRESCHOOLARS

Paulo Vinícius P. da Hora¹; Paulo Cesar de Oliveira²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Palavras Chaves: Asma Brônquica, lactentes, pré-escolar, pediatria.

Keywords: Bronchial asthma, preschool, infants, pediatrics.

RESUMO

Introdução: A asma é a doença crônica mais prevalente na infância. Estima-se que cerca de metade das crianças irão apresentar pelo menos um episódio de sibilância nos primeiros anos de vida, embora grande parte delas não desenvolverá asma. Para prever resultados a longo prazo e otimizar tanto o tratamento, quanto a abordagem preventiva, é necessário reconhecer adequadamente as crianças em risco de desenvolver asma na idade escolar. **Objetivos:** Apresentar como é feita a abordagem propedêutica e preditiva da asma e sibilância recorrente na população pediátrica lactente e pré-escolar. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de 15 artigos selecionados a partir de pesquisa no site de busca Google acadêmico e em bibliotecas virtuais, como Scielo e BVS. **Resultados:** A realização de testes de função pulmonar é difícil nessa faixa etária, sendo um exame não tão preciso e pouco realizado. Existem índices preditivos para definir o risco de um sibilante recorrente vir a desenvolver asma. Porém estes possuem maior valor preditivo negativo. **Conclusão:** Não existem meios confirmatórios de asma nessa faixa etária. Por isso, os pacientes que apresentam sintomas de sibilância e/ou tosse recorrente são denominados sibilante recorrente. Nesses pode ser dado o diagnóstico provisório de asma que será revisto após os seis anos de idade. O tratamento deve se fundamentar no controle dos fatores de risco e avaliação e manutenção do controle da asma. O mais importante sobre o tratamento das exacerbações consiste em inicia-lo em domicílio.

ABSTRACT

Background: Asthma is the most prevalent chronic disease in childhood. It is estimated that about half of children will have at least one episode of wheezing in their early years,

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

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

although most will not develop asthma. To predict long-term outcomes and optimize both treatment and prevention approach, it is necessary to adequately recognize children at risk of developing asthma at school age. **Objectives:** To present a propedeutics and premeditative approach of asthma and recurrent wheezing, performed in the pediatric child and pre-school population. **Methods:** A bibliographic review of 15 articles was selected based on research on the Google Scholar research site and in virtual libraries, such as SciELO and VHL. **Results:** The performance of pulmonary function tests is difficult in this age group, being a test that is not that precise, and little performed. Predictive indices exist to define the risk of a recurrent wheezing to develop asthma. However, these have a higher negative value. **Conclusion:** There are no confirmatory means of asthma in this age group. Therefore, patients that presents recurrent wheezing and/or cough are called recurrent wheezing. In these cases, the provisional diagnosis of asthma can be given, which will be reviewed at six years old. Treatment must aim the control of risk factors and the assessment and maintenance of asthma control. The most important thing about the treatment of the exacerbations is start at the home.

INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de metade das crianças irão apresentar pelo menos um episódio de sibilância nos primeiros anos de vida, embora grande parte delas não desenvolverá asma¹. Aproximadamente 60% delas deve melhorar e estar livre da manifestação até os 6 anos de idade, porém uma proporção importante vai evoluir desfavoravelmente². O sibilo está tipicamente associado a infecções respiratórias de vias aéreas superiores, que ocorrem nessa faixa etária de 6 a 8 vezes por ano. No entanto, tal sintoma nessa idade é uma condição muito heterogênea, e nem todo sibilo indica asma. Muitas das crianças mais jovens devem sibilar com infecções virais respiratórias³. Alguns autores reconhecem a dificuldade diagnóstica e a limitação da avaliação funcional pulmonar na faixa etária até os 6 anos de idade e propõe o uso do termo “sibilância recorrente” para não usar asma em crianças desta idade⁴.

A asma é a doença crônica mais prevalente na infância, acometendo, apenas nos Estados Unidos, 7 milhões de crianças. Nos últimos 25 anos, a taxa de prevalência dobrou em todo o mundo. Segundo dados do DATASUS (2008), ocorrem cerca de 300 mil internações/ano no Brasil, representando a terceira causa de hospitalização⁵. No Brasil a prevalência de, ao menos um episódio de sibilância no primeiro ano de vida, oscilou entre 27,1% e 63,6%, enquanto a de sibilância recorrente variou entre 11,8% e 36,3%, e a de diagnóstico médico de asma entre 2,6% e 24,0%, valores estes superiores

aos observados na Europa⁶.

No entanto, a taxa de mortalidade da asma apresentou significativa redução na faixa etária de 0 a 4 anos, sendo que essa diminuição se tornou mais pronunciada após o ano de 2004, quando o tratamento com corticoides inalatórios se tornou mais amplamente disponível no país⁷. Em um estudo colombiano, associa-se uma redução significativa do número de hospitalizações por agudização grave de asma ao acesso a corticoides em idades mais precoces⁴.

Embora os casos de asma grave representarem apenas 5 a 10% do total de pacientes com asma, estes apresentam maior morbimortalidade e são responsáveis por um consumo desproporcionalmente alto dos recursos de saúde, podendo chegar ao dobro entre pacientes com asma não controlada e aqueles com asma controlada^{1,5}. Pacientes com asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais do que asmáticos moderados. Por esse motivo, é de grande importância a realização de um diagnóstico precoce, para instituir as devidas medidas para evitar exacerbações⁵.

O diagnóstico de asma em pré-escolares e lactentes é difícil, uma vez que sibilância e tosse são sintomas comuns em crianças sem asma e os exames complementares são pouco úteis e não fornecem medidas objetivas para confirmação^{1,3,6}. Não é possível realizar a avaliação de limitação do fluxo aéreo de rotina nessa faixa etária, devido a limitação pelas dificuldades técnicas na realização destes exames^{3,6}. Por esse motivo deve ser realizado baseado principalmente em aspectos clínicos¹.

Para prever resultados a longo prazo e otimizar tanto o tratamento, quanto a abordagem preventiva, é necessário reconhecer adequadamente as crianças em risco de desenvolver asma na idade escolar².

OBJETIVO

Apresentar como é feita a abordagem propedêutica e preditiva da asma e sibilância recorrente na população pediátrica lactente e pré-escolar.

MÉTODOS

O trabalho corresponde a uma revisão bibliográfica sobre o tema exposto. O material para revisão da literatura foi selecionado a partir de pesquisa no site de busca Google acadêmico e em bibliotecas virtuais: Scielo, Bibliomed e BVS, que possibilita acesso à Lilacs e Medline. Na pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: asma

brônquica, lactentes, pré-escolar, pediatria e as expressões equivalentes em inglês e espanhol. Como filtro foram usados artigos publicados desde 2011.

DISCUSSÃO

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a asma é definida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, com participação de muitas células e elementos celulares. A inflamação crônica está relacionada à hiperresponsividade das vias aéreas, que leva a episódios recorrentes de tosse, sibilos, opressão torácica e dispneia, particularmente à noite ou no início da manhã. Tais episódios são consequência direta da obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar, que pode reverter com tratamento ou espontaneamente¹.

A poluição atmosférica é apontada como fator de risco para o desenvolvimento de asma e de sintomas relacionados, sobretudo quanto ao material particulado decorrente da combustão do petróleo. Em um estudo, foi avaliado a prevalência de asma e de sintomas relacionados em adolescentes de duas localidades (Seropédica e Duque de Caxias) do estado do Rio de Janeiro, com diferentes graus de poluição atmosférica. Verificou-se associação significativa entre exposição a níveis mais elevados de material particulado e maior prevalência e intensidade de asma ativa⁸. Em contrapartida, residir em ambiente rural é apontado como um fator protetor para o desenvolvimento de doenças alérgicas e de asma. Foram avaliados dois centros de regiões distintas do país (Rio Grande do Sul e Pernambuco), onde confirmaram-se disparidades nas taxas de prevalência de doenças alérgicas e de asma entre populações que habitam centros urbanos e a região rural nessas localidades⁸. Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, o fator de risco mais bem definido para o desenvolvimento de sibilância recorrente e persistência de asma após os 6 anos de idade é a história familiar de atopia, principalmente materna⁶. Em outro estudo de Porto, Portugal, foi revelado que lactentes do sexo masculino e história de exposição a tabagismo materno correspondem a fatores associados a um risco superior para o desenvolvimento de asma. A maior prevalência no sexo masculino deve-se ao fato de, comparativamente com o sexo feminino, apresentar, durante a infância, vias aéreas de menor calibre e um fluxo expiratório forçado 20% menor durante o primeiro ano de vida. Além disso, lactentes do sexo masculino apresentam maior prevalência de atopia e hiperreatividade brônquica⁹. Além destes, outros fatores foram observados, como a frequência de creches e a existência de irmãos, devido ao maior risco de infecções virais por contágio⁹. As infecções respiratórias, em especial se são frequentes, severas ou ocorrem nos primeiros meses

de vida, são um importante fator de risco tanto para sintomas recorrentes de asma no primeiro ano de vida como para asma aos 6 anos¹⁰. O principal responsável pelas infecções respiratórias do lactente é o vírus sincicial respiratório. Porém, acredita-se que a infecção pelo rinovírus no primeiro ano de vida, comparativamente aos restantes vírus, representa um risco superior para a sibilância no lactente e para o desenvolvimento futuro de asma⁹.

Define-se exacerbação da asma como um episódio agudo ou subagudo de progressiva dificuldade respiratória com sibilância, dor ou desconforto torácico e tosse, associada a diminuição ao fluxo expiratório, suficientes para causar angústia ou risco à saúde, e necessidade de visitar uma unidade de assistência à saúde^{3,5}. A fase imediata da crise aguda de asma, que ocorre dentro de 1 hora, é caracterizada pela inalação do alérgeno, o que causa constrição aguda dos músculos lisos devido à liberação de leucotrienos e histaminas dos mastócitos, além de edema da mucosa e hipersecreção mucosa^{1,5}. Já na fase prolongada tardia, que ocorre 4 a 6 horas mais tarde, há obstrução adicional ao fluxo respiratório, que acontece como um resultado de citocinas e quimiocinas geradas por células inflamatórias residentes (mastócitos, macrófagos, células epiteliais) e células inflamatórias (linfócitos recrutados e eosinófilos)⁵. Associado ao processo inflamatório, ocorrem alterações estruturais conhecidas como remodelamento das vias respiratórias, resultado de um ciclo contínuo de agressão e reparo, presentes desde as fases iniciais da doença e que podem posteriormente contribuir para o estreitamento irreversível das vias respiratórias^{1,5}.

A literatura divide a apresentação da sibilância sob diversos padrões (fenótipos). Estudos descrevem três grandes fenótipos: Sibilância precoce transitória, Sibilância persistente não atópica, e Sibilância persistente atópica. A primeira constitui o fenótipo mais comum, caracterizado por episódios agudos de sibilos nos primeiros 3 anos de vida, que se resolvem aos 6 anos de idade. Crianças com este fenótipo não possuem história familiar de asma ou sensibilização a alérgenos. Por sua vez, na sibilância persistente não atópica, os sintomas são mais frequentes durante o primeiro ano de vida e podem persistir durante a infância, mas, tipicamente, o número de episódios diminui no início da adolescência. No último fenótipo, os sibilos estão relacionados à atopia ou sensibilização por IgE. Os sintomas se iniciam comumente após o primeiro ano de idade e são associados a alimentos ou à sensibilização precoce a aeroalérgenos². No entanto, segundo Barros AL, a identificação de fenótipos de asma não altera a abordagem do tratamento da asma, não melhora o controle, não evita efeitos adversos, não diminui o

risco de exacerbações e não reduz a perda da função pulmonar¹¹.

As manifestações clínicas mais sugestivas de asma: são o desencadeamento de sintomas por irritantes inespecíficos ou por aeroalérgenos, episódios frequentes de sibilância, tosse ou sibilos que ocorrem à noite ou cedo pela manhã, sintomas e despertares noturnos, presença de atopia (especialmente rinite alérgica ou dermatite atópica), história familiar de asma e atopia, boa resposta clínica a b2-agonistas inalatórios^{1,3,12}. O sibilo é o sintoma mais frequentemente associado com asma em crianças com menos de 6 anos. Podem ocorrer em diferentes padrões, porém quando recorrente, durante o sono, ou durante atividade física, risadas, ou choros, aumenta a probabilidade do diagnóstico de asma³. Diversas características anatómicas próprias do lactente explicam a elevada prevalência do sibilo no lactente. Desta forma, o diâmetro reduzido da via aérea periférica associado a uma maior complacência da caixa torácica contribuem mutuamente para este fenômeno⁹. Com as vias aéreas sendo mais estreitas, se faz necessário um menor nível de obstrução para que sejam audíveis sibilos. Além disso, a caixa torácica do lactente é mais complacente, o que favorece o colapso das vias aéreas intratorácicas durante a expiração. Assim, uma maior resistência das vias aéreas associada a uma maior predisposição para o colapso contribui para uma maior incidência de sibilância nesta faixa etária⁹. A tosse causada por asma é não produtiva, recorrente e persistente, e frequentemente acompanhada por alguns episódios de sibilo e dificuldades respiratórias. Tosses noturnas ou que ocorre durante exercícios físico, risadas ou choros, na ausência de infecção respiratória aparente, sugere o diagnóstico de asma³. Da mesma forma, a dispneia que ocorre durante exercício físico e é recorrente aumenta a probabilidade do diagnóstico de asma³. Crianças jovens com asma má controlada frequentemente se abstêm de exercícios exaustivos para evitar sintomas, porém muitos parentes são desinformados em relação a isso. Por esse motivo é importante uma avaliação cuidadosa das atividades diárias da criança, incluindo sua vontade de andar e jogar, quando avaliando um potencial diagnóstico de asma na criança jovem³. As exacerbações agudas de asma normalmente se apresentam com aumento agudo ou subagudo dos sibilos e tosse, redução da excursão respiratória, letargia, tolerância a exercícios reduzida, comprometimento das atividades diárias (incluindo alimentação) e resposta reduzida ao uso de medicação de alívio. Normalmente é precipitada por infecções de vias aéreas superiores³. Nas exacerbações graves, a parada cardiorrespiratória normalmente ocorre devido a falha dos músculos inspiratórios, fadiga, hipóxia e, por conseguinte, parada ventilatória⁵.

Estudos nacionais e internacionais propõem um índice preditivo de asma que visa identificar crianças sibilantes em risco de desenvolver a doença na idade escolar. O histórico familiar de atopia e dermatite atópica antes dos 3 anos de idade são considerados critérios maiores, enquanto o diagnóstico de rinite alérgica, sibilância sem infecção das vias aéreas superiores e eosinofilia sanguínea igual ou superior a 4% (na ausência de parasitose) são considerados critérios menores. Considera-se um índice positivo se à sibilância recorrente se associar, pelo menos, um dos 2 critérios maiores ou 2 dos 3 critérios menores. A positividade aumenta o risco de vir a ter asma em idade escolar em 4 a 7 vezes^{2,13}.

No III Consenso Internacional de Asma, foi desenvolvida uma definição de asma para lactentes e pré-escolares de grande aplicabilidade clínica, em que, na vigência de sibilância recorrente e/ou tosse persistente em uma situação na qual a asma seja provável e que outras doenças menos frequentes tenham sido excluídas, possa ser realizado um diagnóstico provisório, que será revisto no futuro¹².

O diagnóstico de asma nas crianças mais jovens é amplamente baseado nos padrões de sintomas combinados com uma cuidadosa anamnese e achados do exame físico³. Na história gestacional e perinatal, é de grande importância pesquisar os detalhes em relação às intercorrências pré-natais, história de tabagismo materno, prematuridade, condições ao nascimento, peso ao nascer, tempo de eliminação do mecônio e histórico de internação no período neonatal. Na história familiar, pesquisa-se a consanguinidade entre os pais e história de asma ou de outras atopias em pais e irmãos, assim como tabagismo e uso de drogas ilícitas. Na história alimentar, é importante investigar não só a possibilidade de refluxo gastroesofágico, mas também a possibilidade de distúrbios de deglutição, para pesquisa de diagnósticos diferenciais¹². Outros possíveis diagnósticos diferenciais são: anormalidades estruturais das vias aéreas, obstrução intrabronquial, aspiração de corpo estranho, fibrose cística, imunodeficiências, bronquiectasias, doença pulmonar da prematuridade e síndrome da bronquiolite obliterante⁶. Ainda na anamnese, deve-se buscar informações detalhadas sobre o ambiente domiciliar, como suas condições de saneamento e ventilação, número de residentes, quantidade de crianças e presença de animais domésticos. Tabagismo e queima de lenha são importantes poluentes intradomiciliares que também devem ser pesquisados¹². Enquanto nenhum teste diagnostica asma com certeza antes dos 6 anos de idade, alguns podem ser úteis para a realização do diagnóstico³. A triagem terapêutica dura de 2 a 3 meses com o uso de beta agonista de curta duração conforme a necessidade, associada a baixas doses

de corticoide inalatório. Melhora marcante durante o tratamento e deterioração quando tratamento é interrompido, suporta o diagnóstico de asma^{3,13}. Também existem os testes de atopia, que são: teste de picada cutânea (menos confiável em lactentes) ou IgE alérgeno específica³. A concentração da IgE sérica total tem pouco valor no diagnóstico de alergia, pois quando elevado sugere a possibilidade de sensibilização, no entanto, valores normais não podem excluí-la⁶. O RX de tórax pode ser útil para excluir outros diagnósticos como anormalidades estruturais, tuberculose e corpo estranho inalado^{3,12}. O exame parasitológico de fezes é importante para afastar parasitoses intestinais que podem realizar o ciclo de Loss (ciclo pulmonar) e causar sibilância recorrente¹². A avaliação da função pulmonar tem papel central no diagnóstico da asma nas crianças maiores e nos adultos³. No entanto, seu uso nos lactentes e pré-escolares é limitado pela inabilidade da maioria das crianças com menos de 6 anos em realizar manobras expiratórias, testes de função pulmonar e teste de provocação brônquica. Por isso esses testes não possuem um papel principal no diagnóstico de asma nessa faixa etária^{3,6}.

O tratamento da asma deve estar fundamentado nos seguintes componentes: Parceria médico-paciente, identificação e controle dos fatores de risco e avaliação, monitoramento e manutenção do controle da asma¹. Para melhorar o controle da asma, é importante identificar e reduzir a exposição a alérgenos e irritantes, bem como controlar os fatores capazes de intensificar os sintomas ou precipitar exacerbações de asma. O exercício físico é uma causa comum de sintomas de asma. É preciso diferenciar a broncoconstrição induzida por exercício do descontrole da doença a fim de medicar corretamente em ambas as situações. Entretanto, os pacientes não devem evitar exercícios, pois qualquer atividade que melhore o condicionamento aeróbico é benéfica para os asmáticos, aumentando o limiar anaeróbico e reduzindo a suscetibilidade ao broncoespasmo induzido pelo exercício¹.

O tratamento de controle da asma em crianças jovens segue uma abordagem em degraus, com ajustes de medicação para alcançar um bom controle dos sintomas e minimizar o risco futuro de exacerbações e efeitos colaterais de medicações. A necessidade de tratamento de controle deve ser reavaliada regularmente³. Se o controle dos sintomas estiver ruim e/ou as exacerbações continuam mesmo com 3 meses de terapia de controle adequada, antes de pular uma etapa de controle, deve-se considerar os seguintes fatores: confirmar que os sintomas ocorrem devido a asma, ao invés de uma patologia concomitante; checar e corrigir técnica do inalador; verificar boa aderência ao tratamento com a dose prescrita; questionar sobre fatores de risco como alérgenos

ou exposição à fumaça do tabaco³.

Passo 1: Beta agonista curta duração conforme necessidade. Deve ser fornecida a toda criança que apresentar episódios de sibilos a cada 4\6 hrs enquanto necessário por até 1 ou mais dias do desaparecimento dos sintomas³.

Passo 2: Beta agonista curta duração conforme necessidade + Corticoide inalatório baixa dose regular. Deve ser feito por pelo menos 3 meses³.

Passo 3: Dobrar dose do corticoide inalatório e avaliar resposta dentro de 3 meses³.

Passo 4: Continuar tratamento de controle e referenciar para avaliação por especialista³.

O controle das limitações atuais deve ser preferencialmente avaliado em relação às últimas quatro semanas e inclui sintomas, necessidade de medicação de alívio, limitação de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada¹.

Avaliação do controle clínico atual (preferencialmente nas últimas quatro semanas)			
Parâmetros	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
	Todos os parâmetros abaixo	Um ou dois dos parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas/despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF) ^{1,c}	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)	

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.

Yoshihara propõe uma maneira prática e simples para os pais\cuidadores monitorarem os sintomas de asma apresentados pela criança, o diário do sono. Este corresponde a uma versão reduzida do diário tradicional de asma. O estudo demonstra que os despertares noturnos se correlacionam moderadamente tanto com sintomas diurnos como noturnos, sugerindo que monitorar apenas o sono noturno é uma forma simples e confiável de refletir o status da asma em crianças asmáticas. A desvantagem do diário tradicional é que uma grande quantidade de tempo e esforço é necessário pelos parentes do paciente todos os dias. Muitos dos parentes dos participantes do estudo

apreciaram mais o diário de sono noturno, por ser mais fácil de completar e levar menos tempo em comparação com o diário tradicional de asma¹⁴.

De acordo com o estudo internacional GINA, o tratamento residencial inicial das exacerbações inicialmente inclui um plano de ação que permita a família da criança e cuidadoras reconhecer quando este é severo, identificar quando uma assistência hospitalar urgente é necessária e fornecer recomendações para acompanhamento. Deve incluir informações específicas sobre medicações e dosagens e quando e como acessar assistência médica³. Embora a exacerbação possa ser um evento grave, boa parte das vezes ela pode ser resolvida com sucesso no domicílio. A principal estratégia para o seu controle é o tratamento precoce¹⁵. É essencial o incentivo à educação dos pais em relação a todas as medidas de prevenção e da vigilância permanente dos sinais de alarme⁶. Os seguintes fatores indicam necessidade de atenção médica: Criança agudamente angustiada, sintomas não se resolvem com broncodilatador inalado, períodos de alívio após uso do beta-agonista de curta duração se tornam progressivamente menores, necessidade de uso de medicação de alívio por várias horas em crianças menores de 1 ano³. As medicações usadas no tratamento residencial devem ser: beta-agonista de curta duração inalado, via máscara ou espaçador, e corticoide inalatórios. Devido ao grande potencial de efeitos colaterais, os corticoides inalatórios devem ser considerados apenas quando a cuidadora está confiante que a medicação irá ser usada corretamente e a criança possa ser monitorada para efeitos colaterais³. O tratamento com corticoide sistêmico iniciado a critério dos pais ou responsáveis deve ser desestimulado devido aos possíveis efeitos colaterais¹⁵. A presença de qualquer uma das características de uma exacerbação severa (agitação, confusão, sonolência, $\text{SaO}_2 < 92\%$, pronuncia apenas palavras, pulso $> 200\text{bpm}$ em crianças de 0 a 3 anos, pulso > 180 em crianças de 4 a 5 anos, cianose central) é indicação da necessidade por tratamento urgente e transferência imediata para o hospital (se falha após 1-2h de uso de beta-agonista de curta duração inalatório). Outras indicações de hospitalização são: parada respiratória, falta de supervisão residencial, recorrência de sinais de exacerbação severa em 48 horas³.

O tratamento na emergência inicialmente consiste em uso de oxigênio por máscara facial e manter saturação de oxigênio entre 94%-98%³. Em seguida iniciar beta-agonista de curta duração (dose inicial 2 puffs [100mcg por puff] de salbutamol, ou 6 puffs quando severa\grave) preferencialmente com uso de espaçador. Para criança com exacerbação moderada a severa e pobre resposta inicial ao beta-agonista, deve-se

adicionar brometo de ipratrópio (2 puffs de 80mcg a cada 20 minutos por 1 hora apenas). Sulfato de magnésio isotônico nebulizador pode ser considerado como adjuvante ao tratamento padrão na primeira hora de tratamento para crianças > ou igual a 2 anos de idade com asma aguda severa³. A avaliação da resposta terapêutica deve ser realizada 30-60 min após o tratamento inicial, com reclassificação da gravidade do paciente. Os pacientes com boa resposta ao tratamento que não apresentam sinais de gravidade, com SpO₂ > 95% podem ser liberados para o domicílio¹. Se sintomas persistirem após broncodilatador inicial realizar tratamento adicional com 2-6 puffs de salbutamol 20 minutos após a primeira dose e repetir a cada 20min por 1h. Falha ao responder em 1 hora ou deterioração precoce indica admissão urgente em hospital e um curso curto de corticoide oral⁹. O uso de corticoides por via oral ou intravenosa tem efeito clínico equivalente⁷. Segundo Martire TM, durante a crise aguda grave, prefere-se a via endovenosa, devido ao risco de vômitos e aspiração, mesmo a via oral sendo igualmente eficaz⁵. Caso os sintomas venham a aumentar durante 1 hora, porém recuaram em 3-4 horas: deve ser prescrito doses mais frequentes de broncodilatador (2-3 puffs por hora) e corticoide oral³. Se a sintomatologia se resolver rapidamente após broncodilatador inicial e não recorrer por 1-2 horas: não é necessário tratamento adicional. Pode ser dado beta-agonista a cada 3-4 horas e se sintoma persistir por mais de 1 dia outros tratamentos estão indicados como corticoide oral ou inalatório³. Martire TM ainda apresenta a ventilação não invasiva com pressão positiva como uma alternativa no tratamento da asma refratária. Na asma aguda grave a utilização de pressão positiva contínua através de máscara diminui o trabalho respiratório, causa broncodilatação, diminui a resistência de vias aéreas, reexpande áreas de atelectasia, promove a remoção de secreção, permite um repouso dos músculos inspiratórios e do diafragma e diminui os efeitos hemodinâmicos adversos de uma pressão pleural inspiratória muito negativa⁵.

Antes da alta, a condição da criança deve ser estável (deve ser capaz de sair da cama e beber e comer sem problemas). Crianças que tiveram uma exacerbação de asma recente estão sob risco de episódios adicionais e necessitam de acompanhamento. O objetivo é assegurar recuperação completa e estabelecer a causa da exacerbação, e, quando necessário, estabelecer manutenção e adesão adequada ao tratamento³. Familiares e cuidadoras devem receber os seguintes avisos e informações: Instruir o reconhecimento dos sinais de recorrência e piora da asma. Os fatores precipitantes da exacerbação devem ser identificados, e estratégias para evitar tais fatores devem ser implementadas. Plano de ação por escrito deve ser fornecido, incluindo detalhes de

acesso rápido a serviços de emergência. Revisão cuidadosa da técnica de inalação. Recomendar uso de beta-agonista conforme necessidade, e anotar os dias de uso para assegurar que está em uso decrescente ao longo do tempo para níveis pré-exacerbação. Marcar consulta de acompanhamento em 2-7 dias e outra com 1-2 meses, dependendo do contexto clínico, social e prático da exacerbação³.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Propedêutica da asma é difícil em lactentes e pré-escolares, uma vez que não existem meios confirmatórios nessa faixa etária. A realização de testes de função pulmonar é difícil, sendo um exame não tão preciso. Por isso, os lactentes e pré-escolares que apresentam sintomas de sibilância e/ou tosse recorrente são denominados sibilante recorrente. Nesses pode ser dado o diagnóstico provisório de asma, após excluir os diagnósticos diferenciais, devendo ser revisto após os seis anos de idade. Já existem índices preditivos para definir o risco de um sibilante recorrente vir a desenvolver asma. Porém estes possuem maior valor preditivo negativo, sendo mais úteis para confirmar do que afastar a asma.

O eixo central do tratamento deve se fundamentar no controle dos fatores de risco e avaliação e manutenção do controle da asma. O controle da asma deve ser feito com base em degraus, regulando a medicação conforme for atingindo o controle dos sintomas. O mais importante sobre o tratamento das exacerbações consiste em inicia-lo em domicílio. Por esse motivo, a conduta deve incluir um plano de ação para a família da criança e cuidadoras, que permita reconhecer quando este o quadro é severo e identificar quando uma assistência hospitalar urgente é realmente necessária.

REFERÊNCIA

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. Jornal Brasileiro de Pneumologia. v.38, Suplemento 1, p. S1-S46; 2012.
2. De Moura MC. Perfil Clínico e socioambiental da sibilância recorrente em lactentes acompanhados em um hospital universitário [Tese de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense. 2018.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org
4. Escamilla JM, Escamilla MI, Muñoz CA. Asma en la infancia: controversias que conllevan al subdiagnóstico. Revista Colombiana de Neumología, Vol 27, Nº 3; 2015.
5. Martire TM. Asma aguda na infância. Revista de Pediatria SOPERJ - v. 13, no 2, p43-53 dez 2012.
6. Chong Neto HJ, Solé D, Camargos P, Rosário NA, Sarinho EC, Chong-Silva DC, et.

- al. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. 2018;2(2):163-208.
7. Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Tendências da mortalidade da asma nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017;43(1):24-31.
8. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen G, Mallozi MC. A asma na criança e no adolescente brasileiro: contribuição do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - *Rev Paul Pediatr* 2014;32(1):114-25.
9. Ramalho HI. Sibilância no Lactente [Tese de Mestrado]. Porto: Universidade do Porto; 2018.
10. Mallol J. Asma del Lactante: Bases para el Diagnostico y Tratamiento. *Pulmão RJ* 2013;22(3):48-52.
11. Barros AL, Souza AW, Mendes FA, Fernandes RC. Fenótipos de asma em crianças e adolescentes de baixa renda: análise de agrupamentos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017;43(1):44-50.
12. Firmida MC. Abordagem Clínica de Lactentes Sibilantes. *Pulmão RJ* 2013;22(3):3-8.
13. Barroso JP. Asma na população pediátrica – abordagens terapêuticas na europa [Tese de Mestrado]. Faro: Universidade do Algarve; 2014.
14. Yoshihara S, Kanno N, Fukuda H, Yamada Y, Fukuda N, Tsuchiya T, et. al. Development and validation of a nighttime sleep diary in asthmatic children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011; 667-670.
15. Firmida M, Borgll D. Abordagem da exacerbação da asma em pediatria. *Revista de Pediatria SOPERJ*, v. 17, supl. 1, p. 36-44, dez. 2017.

TUBERCULOSE PULMONAR NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE PEDIATRIC POPULATION

Raffael J. Moreira¹; Paulo Cesar de Oliveira²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Tuberculose pulmonar; Mycobacterium Tuberculosis; Pneumopatias; Etiologia; criança; adolescente.

Keywords: Pulmonary tuberculosis; Mycobacterium; Tuberculosis; Lung Diseases; Etiology; child; adolescent.

RESUMO

Introdução: A tuberculose ainda é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. As diferenças entre as manifestações da tuberculose nas crianças e adultos tornam o diagnóstico da doença mais desafiador na população pediátrica. A implantação do Xpert MTB/RIF apresenta melhores resultados para o diagnóstico rápido da tuberculose em crianças comparado à pesquisa de BAAR em esfregaço de escarro. O desenvolvimento dos ensaios para os receptores de interferon gama (IGRA), provavelmente substituirá o teste cutâneo de tuberculina. Devido a novas estratégias de tratamento da infecção reduziram o número de doses necessárias para um efeito satisfatório da isoniazida e da rifampicina. **Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica contemporânea acerca dos aspectos que envolvem os meios diagnósticos e a terapêutica atualmente preconizada para os casos desta importante enfermidade na população pediátrica. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de 15 artigos selecionados a partir de pesquisa no Google acadêmico e em bibliotecas virtuais, como Scielo e BVS. **Resultados:** O TRM-TB, comparado a baciloscopia, apresentou uma sensibilidade maior, para o diagnóstico em crianças e adolescentes além de ser capaz de detectar RMP. Pacientes vacinados por BCG e maiores que cinco anos os IGRAs podem ser preferidos à prova tuberculínica, já crianças não vacinadas o IGRA e a prova tuberculínica estariam igualmente indicados. **Conclusão:** O sistema Xpert MTB-rif system possibilita um resultado mais rápido e identifica cepas resistentes à rifampicina. O tratamento da TB-MDR na infância ainda é baseado nos esquemas recomendados para adultos, novos fármacos foram incluídos como a bedaquilina e o delamid.

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

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

ABSTRACT

Background: Tuberculosis is still a major cause of morbidity and mortality worldwide. The differences between manifestations of tuberculosis in children and adults make the diagnosis of the disease more challenging in the pediatric population. The implantation of Xpert MTB / RIF shows better results for the rapid diagnosis of tuberculosis in children heard in the BAAR research on sputum smear. The development of assays for gamma interferon receptors (IGRA) probably replaced the tuberculin skin test. Reduce the number of doses applied for a satisfactory effect of isoniazid and rifampicin. **Objectives:** To carry out a contemporary bibliographic review on the aspects involving the diagnostic and therapeutic methods currently recommended for the cases of this important disease in the pediatric population. **Methods:** A bibliographic review of 15 articles selected from Google Scholar searches and virtual libraries, such as SciELO and VHL, were carried out. **Results:** The TRM-TB showed a sputum smear microscopy, showed a higher sensitivity, for diagnosis in children and adolescents, in addition to being able to detect RMP. Patients vaccinated with BCG and older than five years, IGRAs may be preferred for the tuberculin skin test, whereas unvaccinated children or IGRA and a tuberculin skin test are being discriminated against. **Conclusion:** The Xpert MTB-rif system allows a faster result and identifies the resistors to rifampicin. The treatment of TB-MDR in childhood is still based on the recommended regimens for adults, new drugs have been included such as bedaquiline and delamida.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa que pode ser causada por diversas bactérias sendo a principal a *“Mycobacterium tuberculosis”*, que tem preferência pelo parênquima pulmonar e a transmissão de pessoa a pessoa através da inalação de partículas de aerossol contaminadas. A ocorrência de tuberculose na população pediátrica está intimamente ligada à prevalência de tuberculose entre os adultos e condições de moradia com alta densidade populacional, edifícios com pouca ventilação. Apenas no ano de 2016 os casos novos de tuberculose infantil representaram cerca de 6,9% de todos os casos de tuberculose no mundo. Estima-se que em 2015 cerca de 210.000 crianças vieram a óbito. Sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, apenas no ano de 2016 segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) houve aproximadamente 10,4 milhões de novos casos de tuberculose¹.

Diferente da tuberculose no adulto, a tuberculose na criança costuma ser

abacilífera, sendo assim, o exame bacteriológico terá um resultado negativo devido ao número reduzido de bacilos nas lesões. Adolescentes maiores de 10 anos apresentam lesões semelhantes as encontradas em adultos, predominando nos terços superiores dos pulmões, escavadas e disseminadas bilateralmente, na maioria das vezes esses pacientes são bacilíferos².

O Brasil ainda está entre os países com maior carga de tuberculose, só no ano de 2015 cerca de 69.000 casos foram notificados, desses aproximadamente 6.800 eram infectados por HIV e 1.000 desenvolveram a tuberculose multirresistente. No ano de 2014 a OMS aprovou a estratégia End TB, com o objetivo de eliminar essa epidemia global com a meta de uma redução de 90% na taxa de incidência e uma redução de 95% no número de mortes por tuberculose até o ano de 2035, comparando essas taxas ao ano de 2015. É necessário um conjunto de medidas quanto a prevenção, cuidado integrado e centrado no paciente, bem como políticas arrojadas e um sistema de apoio ao paciente, e uma intensificação da pesquisa e inovação em tuberculose para que esses objetivos da estratégia End TB sejam obtidos. A mortalidade por tuberculose às vezes não é contabilizada pois a causa da morte é listada como pneumonia, HIV/AIDS, meningite ou desnutrição¹.

Um fator importante para proteção das crianças é a vacinação da BCG ao nascimento, um dado preocupante do Ministério da Saúde revela que entre os meses de janeiro e agosto de 2018 a meta de 95% do público alvo que deveria ser vacinado pelas nove principais vacinas não foi atingida, a BCG está aproximadamente 40% abaixo da meta nacional³.

Segundo o ministério da saúde crianças menores de 10 anos vão ser diagnosticadas a partir do sistema de pontuação recomendado pelo mesmo, já adolescentes maiores de 10 anos podem ser submetidos a baciloscopia, bem como correlacionar os dados clínico-radiológicos². A radiografia de tórax pode ser utilizada como auxílio no diagnóstico da TB pulmonar visto que a mesma reproduz imagens sugestivas de TB na criança, principalmente no caso de TB ativa⁴. Para complementar esse diagnóstico novos métodos de diagnóstico ainda estão em estudo como Xpert MTB-Rif system (TRM-TB) que serve para comprovação bacteriológica, PCR exame capaz de detectar fragmentos de *M.tuberculosis* identificando inclusive cepas resistentes a Rifampicina, os mais usados hoje em dia são a prova tuberculínica e o *Interferon gamma Release Assay*, lembrando que resultados positivos não confirmam o diagnóstico de TB bem como resultado negativos não excluem o mesmo⁵. O tratamento da Tuberculose em

crianças menores de 10 anos, adolescente e adultos segue a estratégia proposta pela OMS, a rifampicina e isoniazida é ajustada de acordo com o padrão da OMS¹.

OBJETIVO

A intenção desse estudo é realizar uma revisão bibliográfica acerca da Tuberculose Pulmonar, com foco na população pediátrica e ênfase aos meios diagnósticos contemporâneos e a conduta terapêutica adotada atualmente.

MÉTODOS

Foi efetuada uma revisão bibliográfica sobre o tema exposto. O material para revisão da literatura foi selecionado a partir de pesquisa no site de busca Google acadêmico e em bibliotecas virtuais: Scielo, Bibliomed e BVS, que possibilita acesso à Lilacs e Medline. utilizando os seguintes descritores: Tuberculose Pulmonar, pediatria. Filtrando artigos desde 2009.

CONTEXTUALIZAÇÃO

A tuberculose, foi descoberta aproximadamente no século XIX, e era conhecida como peste branca, sendo responsável por milhares de óbitos em todo o mundo. Já a partir da metade do século XX, com melhoria das condições de vida da população principalmente nos países desenvolvidos, houve uma redução do número de mortalidade relacionada à TB. No início da década de 1980, houve um crescimento da TB devido à emergência da infecção pelo vírus da imunodeficiência Humana (HIV), bem como nos países de baixa renda devido a não implementação de programas de controle da tuberculose. Esses fatos reforçam que a tuberculose é uma doença que pode ser prevenida e curada, mas encontra dificuldades devido a condições de pobreza que contribuem para a perpetuação da desigualdade social⁶.

No Brasil, existe um Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Mortalidade com informações sobre a mortalidade geral e específica, ambas facilitam o monitoramento da frequência de ocorrência de uma doença em geral, contribuindo assim para dados epidemiológicos da mesma⁷.

Nessa patologia a primo-infecção ou infecção primária define os eventos decorrentes do primeiro contato com o agente infeccioso, pelo fato do Brasil ser um país endêmico de tuberculose a primo-infecção é mais comum na infância e na adolescência. Só no ano de 2015 a OMS estima que um milhão de crianças desenvolveram TB, com aproximadamente 210.000 mortes, dessas cerca de 5.000 foram motivadas pela TB resistente a múltiplos fármacos⁸. Crianças que vivem em regiões onde há alta prevalência

de tuberculose ativa apresentam maior risco de se infectar-se com *Mycobacterium tuberculosis*. A infecção latente se desenvolve em aproximadamente 90% das pessoas durante a primo-infecção, crianças tem maior risco de ter tuberculose ativa e mais frequentemente desenvolvem as formas extrapulmonares ou disseminadas da doença, principalmente em crianças menores de cinco anos¹.

História natural da doença

Após a primo-infecção cerca de 90% das pessoas não ficam doentes, desenvolvendo ILTB^{1,9}. Crianças com menos de cinco anos apresentam um risco maior de desenvolver tuberculose ativa, estudos recentes sugerem que elas podem se infectar com apenas 15-20 minutos de exposição ao *M. tuberculosis*¹. Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, a manifestação da doença vai depender do equilíbrio entre o patógeno e a imunidade do hospedeiro, principalmente a imunidade celular. A infecção ocorre quando os bacilos atingem a via aérea terminal, gerando um processo inflamatório conhecido como foco parenquimatoso, a partir disso os bacilos se disseminam para os linfonodos regionais, originando o complexo de Ghon ou complexo primário que representa uma linfangite tuberculosa local e envolvimento de linfonodos regionais, posteriormente alcançam a circulação sistêmica diretamente ou pelo ducto linfático, originando uma disseminação hematogênica em que a resposta imune não consegue prevenir que a tuberculose se torne ativa, após isso os bacilos se alojam dentro dos órgãos-alvo por longos períodos, o equilíbrio entre a imunidade do hospedeiro e o patógeno vai determinar o curso da patologia. A primo-infecção em menores de 2 anos frequentemente progride para doença grave, sem sintomas prévios clássicos, ocorrendo principalmente nos primeiros 12 meses após contato com casos de TB ativa. Já crianças de 2-10 anos de idade, quando a primo-infecção progride para doença grave aparecem sintomas clínicos significativos. Crianças com mais de 10 anos a TB ativa vai se desenvolver como no adulto. Foi observado que a doença se comporta igualmente em crianças imunocomprometidas e com imunidade imatura, ou seja, crianças com menos de 2 anos de idade.

A tuberculose pulmonar primária é caracterizada pela infecção do paciente há menos de 3 anos, quase sempre essa forma da doença é autolimitada, e a faixa etária mais acometida são as crianças entre 2 e 12 anos cujas resposta imunológica dos linfonodos hilares e mediastinais é exacerbada. O quadro clínico clássico é encontrado principalmente em crianças recém-infectadas, predominando naquelas menores de 4 anos, essa faixa etária tem forte predisposição á adenopatia hilar e mediastinal ipsilateral,

este aumento linfonodal pode gerar compressão brônquica cursando com atelectasia. Os sintomas normalmente acompanham os achados radiológicos, e normalmente aparecem após a viragem tuberculínica, entre 2-10 semanas. O quadro clínico da TB primária pode ser comparado a uma pneumonia atípica, os sintomas mais frequentes são febre baixa (38-39°C) e tosse seca. A síndrome febril da TB primária dura em média 4-21 dias, podendo chegar até 2-3 meses⁶.

Na infância a infecção pulmonar inclui uma série de fases. A fase 1, começa de 3 a 8 semanas após a primo-infecção, na qual o paciente após um período assintomático pode desenvolver reações de hipersensibilidade, febre, eritema nodoso, prova tuberculínica positiva e desenvolvimento de complexo primário que pode ser visualizado pela radiografia simples de tórax. Já a fase 2 se inicia após 1-3 meses, representando o período de maior risco para desenvolvimento de meningite tuberculosa e tuberculose miliar em crianças pequenas. Fase 3, após 3-7 meses da primo-infecção, onde pode ocorrer derrame pleural em crianças maiores de 5 anos e doença brônquica em crianças com menos de 5 anos. Fase 4 que vai do final da fase 3 até a calcificação do complexo primário, ocorrendo 1-3 anos após a primo-infecção, durante essa fase em crianças menores de 5 anos pode ocorrer tuberculose osteoarticular, já nos adolescentes predomina a do tipo adulto. Fase 5 se inicia após 3 anos da primo-infecção e conclusão da calcificação, representando o período de manifestações tardias da tuberculose, bem como a reativação da tuberculose pulmonar^{1,10}.

Já a Tuberculose Pós-Primária é definida como a forma da doença que se desenvolve em paciente infectados pela tuberculose há mais de três anos, ou seja, que já tiveram contato prévio com o BK, é a forma predominante em adolescentes e adultos, porém deve-se ressaltar que esses indivíduos também podem apresentar tuberculose primária. Ela pode ocorrer por reativação de um foco latente ou reinfeção-inalação de um novo inóculo bacilar. Em países com grande número de indivíduos infectantes, a regra é a tuberculose por reinfeção. No Brasil, provavelmente os dois tipos ocorrem com uma frequência semelhante. A tuberculose pulmonar pós-primária do adulto tem grande tendência a assumir um padrão cavitário e, por isso, é uma forma altamente contagiosa, portanto esses pacientes são fontes importantes para infecção na comunidade. A faixa etária entre 15-30 anos é a mais propensa a este tipo de tuberculose pulmonar⁶.

Manifestações Clínicas

Na população pediátrica os sinais e sintomas inespecíficos pioram com o tempo, crianças com TBP ativa podem ser assintomáticas, podendo assim ser confundida

cl clinicamente com ILTB. As principais manifestações clínicas na população pediátrica incluem fadiga, perda do apetite, sudorese noturna, fraqueza, perda de peso e febre que persiste por mais de 15 dias de característica vespertina. Ao atingir os pulmões os sintomas mais clássicos são tosse produtiva ou não, bem como dor torácica, além disso pode apresentar hemoptise. A presença de tosse persistente representa o principal sintoma da forma pulmonar da doença, sendo mais comum na população pediátrica. Pode ocorrer também eritema nodoso, ceratoconjutivite e dor articular, hemoptise é raro na infância^{1,2}.

Lembrando que a TB pode afetar outros órgãos além dos pulmões, cerca de 20% das crianças com tuberculose desenvolvem manifestações extrapulmonares, os sintomas nesses casos iram variar de acordo com os órgãos afetados, podendo ocorrer em linfonodos, rins, osso e meninges. A tuberculose miliar é uma das formas mais sérias da doença, ela é o resultado da disseminação hematogênica do *M. tuberculosis*, aumentando significativamente o risco de desenvolver meningite. Em paciente HIV positivos, a apresentação clínica vai ser influenciada pelo grau de imunossupressão, de uma maneira em geral a investigação empregada para o diagnóstico é semelhante à empregada na população em geral, devido as formas extrapulmonares e disseminadas em crianças infectadas pelo HIV, uma investigação adequada inclui procedimentos invasivos para obtenção de espécimes clínicos ou biópsias de órgãos sólidos¹.

Exames complementares

➤ Exames de imagem

A radiografia de tórax é fundamental para auxiliar o diagnóstico de TB, em algumas crianças expostas a um caso de TB ativa certas imagens são altamente sugestivas de TB, tornando a RXT uma investigação clínica útil. O seu uso é de extrema importância para excluir doenças com perfis semelhantes de sintomas como fibrose cística, bronquiectasias não císticas, aspiração de corpo estranho, bronquite bacteriana crônica, insuficiência cardíaca e tuberculose pulmonar⁴.

O RXT ainda é importante para avaliar a não resposta à terapia antituberculose, pois confirma que a presumível TB pulmonar não responde ao tratamento ou levanta a suspeita de que se trata de um diagnóstico errado. Além disso ajuda a definir uma doença subjacente, adiciona segurança diagnóstica quando se suspeita de TB pulmonar em crianças que estão em contato com uma fonte infecciosa de TB e desenvolva sintomas sugestivos de TB pulmonar, aumentando assim a certeza diagnóstica, especialmente se outras investigações não são positivas⁴.

Na tuberculose primária podemos encontrar opacidades parenquimatosas, predominantemente no pulmão direito, acometendo os lobos superiores na infância e os lobos médio e inferior em adultos. Já a linfonodomegalia pode ser observada na maioria das crianças e em 40% dos adultos, atelectasias que é a principal manifestação em crianças abaixo dos 2 anos, padrão miliar, derrame pleural esse que costuma ser raro na infância⁷.

➤ Teste tuberculínico

A prova tuberculínica é também chamada de PPD, é capaz de identificar indivíduos infectados pelo bacilo de Koch, as pessoas infectadas pelo BK após 2-10 semanas desenvolvem uma memória imunológica pela seleção de linfócitos T *helper* (CD4+) específicos contra o BK. A partir desse momento ao injetarmos o PPD na derme do paciente, surge uma lesão endurecida e eritematosa cerca de 48-72 horas após a injeção, determinando uma reação do tipo IV naquele local. O teste tuberculínico é interpretado como sugestivo de infecção pelo *M. tuberculosis*, quando a reação cutânea for maior ou igual a 5 mm em crianças não vacinadas com a BCG, ou vacinadas há mais de 2 anos e imunossuprimidas, já uma reação maior que 10mm em crianças vacinadas há menos de 2 anos também é sugestivo de infecção².

➤ Exames bacteriológicos

A confirmação por meio de exame bacteriológico, em geral, é difícil de se conseguir em crianças mais jovens, sendo mais viável nas crianças maiores de 10 anos de idade, que tipicamente desenvolvem TBP bacteriológica. Grande parte das crianças com tuberculose primária apresentam baciloscopia de escarro negativa ou produzem amostras paucibacilares.

Nas crianças menores de 8 anos raramente elas produzem escarro, dificultando assim o diagnóstico que será feito sem a confirmação bacteriológica. Para solucionar esse problema em crianças que não conseguem expectorar é indicado um lavado gástrico quando possível, apesar do escarro induzido ser mais sensível e bem aceito. A coloração de Ziehl-Neelsen ainda é utilizada para pesquisa direta de BAAR, esse método apresenta uma baixa sensibilidade (10-15%), principalmente para amostras com concentrações abaixo de 5×10^3 bacilos/ml, explicando assim os resultados negativos em crianças que produzem amostras paucibacilares. Mais recentemente está sendo utilizado o método Middlebrook 7H9, que possui vantagens de crescimento mais rápido do *M.tuberculosis* e oferece uma maior sensibilidade para amostras paucibacilares, tornando assim o método de escolha para uso em métodos automatizados^{1,11}. Em

adolescentes pode-se usar o diagnóstico molecular, denominado Xpert MTB-Rif system (TRM-TB) que é mais rápido e possibilita identificar cepas resistentes à rifampicina. Esse método ainda é controverso em menores de 10 anos, o escore clínico de pontuação do MS é o principal método recomendado, embora o mesmo possa ser utilizado como exame complementar.

➤ Exames laboratoriais

Em relação as alterações laboratoriais no hemograma, alterações hematológicas mais comum é a anemia de doença crônica, homocrômica e normocrômica assim como o número total de hemácias se encontra diminuído. Já o leucograma devido a sua baixa especificidade é de pouca ajuda no diagnóstico. Um nível de plaquetose está associado a uma maior extensão de lesão evidenciada radiologicamente. O volume plaquetário médio embora estivesse mais baixo em pacientes com a doença, não repercutia a gravidade da mesma, seu uso não é recomendado para marcar a fase aguda da doença. Na maioria das vezes, todas as alterações no hemograma se resolvem com o tratamento antituberculostático. O VHS e PCR encontram-se aumentados na fase aguda da doença, mas sabe-se que podem estar aumentados em outras doenças não tuberculosas. O VHS associado a uma sintomatologia sugestiva de TB pode auxiliar no diagnóstico, outros marcadores como PCR, procalcitonina, IL-10 necessitam de mais estudos¹².

➤ Novas técnicas diagnósticas

A baciloscopia é um exame bastante útil quando associado aos achados clínicos-radiológicos, devendo ser solicitado em todos os casos suspeitos em adolescentes, quando houver possibilidade pode-se realizar o diagnóstico molecular, denominado Xpert MTB-Rif system (TRM-TB) que possibilita um resultado mais rápido e identifica cepas resistentes à rifampicina. O TRM-TB é um teste rápido, altamente automatizado, e independente do operador da máquina. Utiliza técnica de PCR- *real time*, na plataforma Gene Xpert, que permite integrar três processos: purificação, concentração e amplificação de ácidos nucleicos por reação em cadeia de polimerase (PCR), e na detecção de sequências de ácidos nucleicos no genoma do *M. tuberculosis*, especificamente do gene *rpoB*. O sistema é composto por um instrumento GeneXpert, um computador, um leitor de códigos de barras e *software* pré-instalado para efetuar testes em amostras colhidas e visualizar os resultados gerados na tela e relatados como *M. tuberculosis* negativo ou positivo e sensível ou não à RMP.

Estudos na África do Sul e em alguns países africanos, evidenciam uma maior positividade do TRM-TB em casos de TP em comparação à cultura para *M. tuberculosis*

em espécimes, como: lavado gástrico, aspirado nasofaríngeo e escarro induzido. Deixando evidente que o TRM-TB aumenta a capacidade diagnóstica de TP nos casos de TB confirmada bacteriologicamente. Em uma meta-análise realizada por Detjen et al, o TRM-TB quando comparado com a baciloscopia, apresentou uma sensibilidade maior, para o diagnóstico em crianças e adolescentes. Outro estudo realizado recentemente em Nova Deli, na Índia, evidenciou que o TRM-TB foi capaz de detectar o dobro de casos de TB pulmonar comparados à baciloscopia, bem como aumentar a detecção da resistência à RMP, reforçando que esse teste além de rápido é promissor para a faixa etária pediátrica⁵.

Outro método que provavelmente substituirá o teste cutâneo de tuberculina é o IGRA, teste esse que é realizado *in vitro*, detectando a produção de IFN- γ no sangue periférico, pelas células T do hospedeiro infectado pelo *M.tuberculosis*. Alguns estudos sugerem que crianças vacinadas com BCG maiores de 5 anos os IGRAs podem ser preferidos à prova tuberculínica, já em crianças não vacinadas os IGRAs e a prova tuberculínica estariam igualmente indicados. Apesar do avanço de novos métodos diagnósticos a tendência das normas internacionais é de manter a prova tuberculínica como padrão para se identificar casos de TB infecção, em detrimento dos IGRAs, devido às vantagens da prova tuberculínica quanto ao custo, resultados mais confiáveis em crianças pequenas e a não necessidade de recursos de laboratório⁵.

Normas do Ministério da Saúde para diagnóstico

O sistema adotado pelo MS do Brasil já foi validado em crianças não infectadas por HIV e chegou a ser analisado com êxito em crianças infectadas por HIV. É considerado um método auxiliar para diagnóstico de TB pulmonar (TP) em crianças atendidas em unidades de saúde de baixa complexidade, que contém, idealmente, com pessoal treinado nesse tema. Baseia-se no fato de que o diagnóstico de TP em crianças é realizado por meio de critérios clínico-radiológicos, epidemiológicos e pela prova tuberculínica. O diagnóstico em crianças com baciloscopia negativa ou TRM-TB não detectado é de acordo com o sistema de pontuação a seguir⁶ (Figura 1).

Figura 2: Quadro de diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes com resultados negativos à baciloscopia.

Quadro Clínico-Radiológico		Contato De Adulto Com Tuberculose	Prova Tuberculínica	Estado Nutricional
Febre ou sintomas como: tosse,	Adenomegalia hilar ou padrão miliar e /ou Condensação ou infiltrado (com ou	Próximo, nos últimos 2 anos	PT entre 5-9 mm (5 pontos)	Desnutrição Grave (Peso menor que

adinamia, expectoração, emagrecimento , sudorese por 2 semanas ou mais (15 pontos)	sem escavação) infiltrado por 2 semanas ou mais e /ou Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) infiltrado por 2 semanas ou mais, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns (15 pontos)	(10 pontos)	PT ≥ 10 mm (10 pontos)	percentil 10) (5 pontos)
Assintomático ou com sintomas há menos de 2 semanas (0 pontos)	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas (5 pontos)	Ocasional ou negativo (0 ponto)	PT < 5 mm (0 ponto)	Peso ≥ Percentil 10 (0 ponto)
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos (-10 pontos)	Radiografia normal (-5 pontos)			
INTERPRETAÇÃO: ≥ 40 pontos: Diagnóstico muito provável - recomenda-se iniciar o tratamento da tuberculose. 30 a 35 pontos: Diagnóstico possível - indicativo de tuberculose, orienta-se iniciar o tratamento a critério do médico. < 25 pontos: Diagnóstico pouco provável - deve- se prosseguir com a investigação na criança. Deverá ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares e podem ser empregados métodos complementares de diagnóstico, com bacilos e cultura de escarro induzido ou de lavado gástrico, broncoscopia, histopatológico de punções e outros exames de métodos rápidos.				

Fonte: Adaptado de Sant'Anna CC et al., 2006.

Tratamento

O tratamento da TB no Brasil segue o proposto pela OMS, para isso eles separam crianças com menos de 10 anos, adolescentes e adultos. Como o foco do trabalho é na população pediátrica o tratamento será voltado para essa população. O esquema básico para crianças menores de 10 anos é 2RHZ/4RH. O tratamento da TB-MDR (infecção por cepa de *M. tuberculosis* resistente a pelo menos rifampicina e isoniazida) na infância ainda é baseado nos esquemas recomendados para adultos. Recentemente foi introduzido novos medicamentos como bedaquilina. Trata-se do primeiro fármaco da nova classe de fármacos antituberculose, as diarilquinolinas. Este fármaco atua sobre a ATP sintase micobacteriana inibindo a respiração da bactéria¹³. Nesse esquema terapêutico com o intuito de reduzir o tempo de tratamento, esquemas de apenas 9-12 meses podem ser prescritos para TB-MDR. Os esquemas de longa duração em pacientes com TB-MDR podem envolver tratamento por 20 meses ou mais, de acordo com as particularidades de cada caso. Em situações especiais, a isoniazida e o etambutol podem fortalecer o esquema terapêutico para TB-MDR. Outro fármaco que está em processo de incorporação aos esquemas terapêuticos para crianças com TB-MDR é o delamanid, que se mostrou eficaz em estudos de tolerância e farmacocinética¹.

Revisões sistemáticas do uso de bedaquilina e delamanid em crianças recomendam cautela e o monitoramento acurado. À exceção da bedaquilina e da delamanida que foram rapidamente aprovadas para o uso na MDR-TB, a pipeline dos novos fármacos antituberculose permanece esparsa.

Tabela 1: Esquema básico para o tratamento da tuberculose em crianças com menos de 10 anos de idade:

Fase de tratamento	Fármaco	Dosagem diária, de acordo com o peso do paciente						
		≤ 20 kg	21-25 kg	26-30 kg	31-35 kg	36-40	41-45	≥ 45 kg
		mg/kg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
2RHZ	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
4RH	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Organização Mundial de Saúde.

Tabela 2: Esquema básico para tratamento da meningite tuberculosa em crianças:

Fase de tratamento	Fármaco	Dosagem diária, de acordo com o peso do paciente						
		≤ 20 kg	21-25 kg	26-30 kg	31-35 kg	36-40	41-45	≥ 45 kg
		mg/kg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
2RHZ	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
10RH	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Organização Mundial da Saúde

Desde 2015, formulações de fármacos antituberculose em combinações de dose fixa, apresentadas na forma de comprimidos dissolvíveis de gosto agradável, estão disponíveis nas seguintes doses: rifampicina (75 mg), isoniazida (50 mg) e pirazinamida (150 mg) para a fase intensiva; e rifampicina (75 mg) e isoniazida (75 mg) para a fase de manutenção¹. Embora essas formulações ainda não estejam disponíveis no Brasil, há negociações em curso para adquiri-las. Ainda não existem fármacos de segunda linha disponíveis em formulações adequadas para crianças. Portanto, o tratamento da TB-MDR ainda apresenta obstáculos relacionados à administração de muitos fármacos que precisam ser adaptados para administração em pacientes pediátricos, o que claramente tem um impacto negativo na adesão¹⁵. Durante décadas, não surgiu nenhuma nova classe de fármacos antituberculose.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na infância, a tuberculose é de difícil diagnóstico, portando vários fatores devem ser levados em conta, as crianças representam o elo mais frágil entre os complexos mecanismos atualmente envolvidos no controle da tuberculose. Deve-se utilizar métodos mais sensíveis e menos invasivos para o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar e da tuberculose em pacientes que produzem amostras paucibacilares; tornar os fármacos antituberculose próprios para crianças mais amplamente disponíveis; e formular novos fármacos para formas resistentes de tuberculose que apresentem baixa toxicidade em crianças. Recursos financeiros adequados e vontade política são essenciais para que essas metas sejam atingidas e a tuberculose seja finalmente retirada da lista das principais causas de morte entre crianças no mundo.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. J Bras Pneumol [Internet]. 2018 Apr;44(2):134–44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000200134&lng=en&tng=en
2. Sant'Anna CC. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. Pulmão RJ [Internet]. 2012;21(1):60–4. Available from: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/14.pdf%0Ahttp://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2012/n_01/14.pdf
3. Zorzetto R. As razões da queda na vacinação [Internet]. Revista Pesquisa FAPESP, 270 Ed. 2018 [cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2018/08/17/as-razoes-da-queda-na-vacinacao/>
4. Gie R. Reading chest radiographs in children suspected of having pulmonary tuberculosis. Residência Pediátrica [Internet]. 2017 Oct;7(Supl):20–6. Available from: <http://residenciapediatria.com.br/detalhes/285/reading-chest-radiographs-in-children-suspected-of-having-pulmonary-tuberculosis/en-US>
5. March MF, Aurílio R. Laboratorial diagnosis of Childhood tuberculosis. Residência Pediátrica [Internet]. 2017 Oct;7(Supl):27–31. Available from: <http://residenciapediatria.com.br/detalhes/286/laboratorial-diagnosis-of-childhood-tuberculosis/en-US>
6. Ministério da Saúde (BR). Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
7. Comissão de Tuberculose da SBPT, Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol [Internet]. 2009;35(10):1018–48. Available from: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=927
8. Marais B, Perez-Velez C. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children. Residência Pediátrica [Internet]. 2017 Oct;7(Supl):38–43. Available from: <http://residenciapediatria.com.br/detalhes/288/improving-access-to->

tuberculosis-preventive-therapy-and-treatment-for-children/en-US

9. Brasil Ministério da Saúde. Manual técnico para o controle da tuberculose. 6 Ed. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2002. 62 p.

10. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc lung Dis* [Internet]. 2004 Apr;8(4):392–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141729>

11. Ministério da Saúde (BR), Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

12. Pinto T, Rossoni A, Rodrigues C, Rossoni M, Tahan T. Diagnosis of tuberculosis in children: the role of hemogram and inflammatory markers. *Residência Pediátrica* [Internet]. 2017 Oct;7(Supl):17–9. Available from: <http://residenciapediatria.com.br/detalhes/284/diagnosis-of-tuberculosis-in-children--the-role-of-hemogram-and-inflammatory-markers/en-US>

13. Fonseca JB. Tuberculose: Tratamento atual e novos fármacos em estudo [Monografia de mestrado]. Lisboa: Repositório da Universidade de Lisboa, Curso de Farmácia; 2017.

14. Organização Mundial de Saúde, Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle- income countries. 2012. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf.

15. Brands A, Volz A. Childhood TB in the Americas: challenges, opportunities and steps to be taken. *Residência Pediátrica*. 2016;6(1):11–5

ANTICOAGULANTES ORAIS NA FIBRILAÇÃO ATRIAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA.

ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC RENAL DISEASE.

Ítalo F. B. Barreto¹; Margarete D. Ribeiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Anticoagulantes; Rivaroxabana, Insuficiência Renal Crônica.
Keywords: Anticoagulants; Rivaroxaban; Chronic kidney disease.

RESUMO

Introdução: A fibrilação atrial (FA) e a doença renal crônica (DRC) são cada vez mais prevalentes na população e compartilham fatores de risco comuns, como idade avançada, hipertensão e diabetes mellitus. A presença de DRC aumenta o risco de FA e, da mesma forma, a FA aumenta o risco de desenvolvimento e progressão da DRC. Tais doenças estão associadas a risco tromboembólico, além disso pacientes com DRC também apresentam um aumento paradoxal no risco de sangramento. **Objetivo:** Analisar a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais em pacientes portadores de fibrilação atrial e doença renal crônica. **Métodos:** Foram pesquisados artigos no site do The New England Journal of Medicine, JAMA, The Lancet e SCIELO através dos descritores: Anticoagulante; novos anticoagulantes orais (DOACS); Doença Renal Crônica. Foram encontrados um total de 460 resultados, dos quais foram selecionados 18 artigos. **Discussão:** Na era dos novos anticoagulantes orais a comunidade médica tem presenciado a realização de diversos ensaios clínicos randomizados que compararam antagonistas não-vitamina K anticoagulantes orais (DOACs) com varfarina para trombopprofilaxia em pacientes com FA. Nesse contexto surge a necessidade de estudos mais aprofundados, analisando as particularidades do manejo no paciente portador de doença renal crônica. **Conclusão:** Os novos anticoagulantes orais são superiores a varfarina, tanto na prevenção de tromboembolismos sistêmicos como no risco de sangramento. O principal entrave para tal incorporação se justifica no impacto orçamentário, afinal o tratamento com varfarina possui dois componentes de custo: o valor do medicamento e o valor dos exames de controle (INR), enquanto o uso dos DOACS dispensa a realização de exames.

¹ Discente do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos. italo franco15@hotmail.com

² Professor (a) do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) are increasingly prevalent in the population and share common risk factors, such as old age, hypertension and diabetes mellitus. The presence of CKD increases the risk of AF and, likewise, AF increases the risk of developing and progressing CKD. Such diseases are associated with thromboembolic risk, besides patients with CKD also have a paradoxical increase in the risk of bleeding. **Objectives:** To analyze the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. **Methods:** Articles were searched on the website of The New England Journal of Medicine, JAMA, The Lancet and SciELO through the descriptors: Anticoagulant; new oral anticoagulants (NOACs); Chronic kidney disease. A total of 460 results were found, of which 18 articles were selected. **Discussion:** In the era of new oral anticoagulants, the medical community has seen several randomized clinical trials comparing oral anticoagulant antagonists (NOACs) with warfarin for thromboprophylaxis in patients with AF. In this context, there is a need for more in-depth studies, analyzing the particularities of management in patients with chronic kidney disease. **Conclusion:** The new oral anticoagulants are superior to warfarin, both in preventing systemic thromboembolism and reducing the risk of bleeding. The main obstacle to the incorporation of the new oral anticoagulants in the clinical practice is related to budgetary impacts, since the treatment with warfarin has two cost components: the cost of the drug itself and the cost of the control tests (INR), while the use of NOACs does not require tests.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) e a doença renal crônica (DRC) são cada vez mais prevalentes na população mundial e compartilham fatores de risco comuns, como idade avançada, hipertensão e diabetes mellitus.¹ A presença de DRC aumenta o risco de FA e, da mesma forma, a FA aumenta o risco de desenvolvimento e progressão da DRC. Tais doenças estão associadas a risco tromboembólico; somado a isto pacientes com DRC também apresentam um aumento paradoxal no risco de sangramento.¹ Na era dos novos anticoagulantes orais a comunidade médica tem presenciado a realização de diversos ensaios clínicos randomizados que compararam DOACS com Varfarina para trombopprofilaxia em pacientes com FA.¹ Nesse contexto surge a necessidade de estudos mais aprofundados analisando as particularidades do manejo no paciente portador de doença renal crônica.¹

Dada à grande prevalência e alta morbidade de eventos tromboembólicos, é de

suma importância que tanto o médico generalista, quanto o especialista, conheçam os princípios e saibam manejar adequadamente a anticoagulação, pedra angular no tratamento e profilaxia dos fenômenos tromboembólicos.² Porém, frequentemente, seu manejo é complexo e requer conhecimento adequado acerca da farmacologia da anticoagulação e das individualidades de cada paciente.^{2,3} Esta revisão se propõe a analisar as particularidades relativas aos pacientes com fibrilação atrial e doença renal crônica.³

O uso dos novos anticoagulantes orais vem sendo cada vez mais difundido no tratamento de pacientes com necessidade de anticoagulação plena.⁴ A depender da droga e da dose estudada, os DOACS em algumas combinações são igualmente eficazes em reduzir AVC em pacientes com Fibrilação Atrial, mais seguros em relação ao risco de sangramento e são mais eficientes em reduzir eventos tromboembólicos.⁴ A farmacocinética e a farmacodinâmica dos novos anticoagulantes orais é mais previsível, o que dispensa o uso de exames de coagulação para monitorizar o efeito.⁴ A analogia é a mesma que fazemos quando comparamos heparina não fracionada (HNF) com as de baixo peso molecular (HBPM).⁴ Como o segundo grupo tem uma ação bastante estável, não precisamos ficar mensurando coagulograma a cada 6h como é necessário com a HNF, além disso as interações medicamentosas e com alimentos é bem menos pronunciada com o uso dos DOACS quando comparado à warfarina.⁴ Esta última pode interagir com antibióticos, anti-inflamatórios, várias medicações cardiovasculares sendo as mais comuns amiodarona e digoxina.⁴

Pacientes com doença renal crônica (DRC) são verdadeiros desafios na prática clínica diária.⁵ Por um lado, apresentam tendência hemorrágica devido a alteração da hemostasia primária, consequência de disfunção plaquetária e alteração da interação plaquetário-subendotelial⁵; por outro, podem apresentar tendência trombótica motivada por dano endotelial aumentado, fatores de coagulação e diminuição das proteínas fibrinolíticas.⁶ Desse modo, a introdução de novos anticoagulantes orais, com ampla margem terapêutica, administrados em dose fixa, sem necessidade de controles laboratoriais específicos e com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas com grau variável de eliminação renal podem ser uma escolha terapêutica eficiente e superior quando comparada à terapêuticas preexistentes no grupo de pacientes com fibrilação atrial e doença renal crônica.⁷

OBJETIVOS

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo principal avaliar os avanços das

medidas terapêuticas no cenário da anticoagulação para pacientes portadores de Doença Renal Crônica (DRC) e fibrilação atrial com o uso dos novos anticoagulantes orais. Nesse contexto, a revisão se propõe a analisar as principais variáveis e desfechos destas medicações no curso clínico e melhora do risco cardiovascular em pacientes portadores de doença renal crônica. Para isso, foram analisados os desfechos cardiovasculares dos ensaios clínicos mais notáveis tendo em vista comprovar a real eficácia e superioridade das novas drogas quando comparadas as terapêuticas já disponíveis. Além disso, é discutido no curso desta revisão a superioridade e inferioridade entre os novos anticoagulantes orais.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica através da busca de artigos e revisões de literatura acerca do tema. As bases de dados pesquisadas foram: The New England Journal of Medicine, The Lancet, SCIELO, JAMA. Foram selecionados artigos em inglês do período de 1998-2018. A partir dos descritores foram encontrados 460 títulos dos quais 18 artigos foram selecionados de acordo com a relevância estatística e contemplação do tema na sua totalidade.

DISCUSSÃO

A varfarina ocupou o espaço de principal anticoagulante disponível na prática clínica durante mais de 50 anos.⁸ É um medicamento que age inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S.⁸ Trata-se de uma terapia com farmacocinética e farmacodinâmica bastante conhecida e com bons resultados na prevenção de fenômenos embólicos.⁸ O uso dos novos anticoagulantes surge como uma nova era trazendo consigo diversas dúvidas e questionamentos devido à complexidade do tema.⁸ Atualmente, o uso dos novos anticoagulantes orais em pacientes com fibrilação atrial e doença renal crônica ainda não é tão bem estabelecido.⁸ Um dos principais entraves nesse assunto é fato de que a grande maioria dos estudos mais notáveis não incluem pacientes com Doença Renal em estágios mais avançados.⁸ Nesse contexto, surgem diversos questionamentos sobre o uso da varfarina ou DOACS ou sobre a superioridade dos diversos DOACS disponíveis atualmente.⁸ A partir da análise dos estudos mais relevantes acerca do tema é possível construir um conhecimento para melhor manejar com segurança e eficácia a anticoagulação nesse grupo de pacientes.⁸

Em março de 2011 a revista The New England Journal of Medicine publicou o

estudo AVERROES cujo objetivo era determinar a eficácia e segurança do Apixaban quando comparado com a Aspirina para o tratamento de pacientes com FA para os quais o tratamento com antagonistas da vitamina K eram contraindicados.⁸ O estudo recrutou 5599 pacientes entre os anos de 2007-2009 e os acompanhou por um período de 1,1 anos.⁸ Trata-se de ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado com todas as análises realizadas por intenção de tratamento.⁸ Para serem incluídos nos estudos os pacientes deveriam possuir idade igual ou superior a 50 anos, não poder receber tratamento com antagonistas de vitamina K (situações de déficit cognitivo, doença hepática, sangramento grave durante o uso de antagonista da vitamina K), FA documentada nos últimos 06 meses e ao menos 01 fator de risco para AVC (idade maior ou igual 75 anos, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus (DM), insuficiência cardíaca (IC), classe funcional NYHA $\geq$ 2), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq$ 35% ou doença arterial periférica).⁸ É de suma importância destacar que o estudo AVERROES excluiu do estudo pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica $>$ 2,5mg/dl).⁸ Os desfechos primários foram AVC isquêmico ou hemorrágico ou embolia sistêmica e os resultados obtidos foram 1,6% para o grupo apixaban, contra 3,7% do grupo aspirina.⁸ O AVERROES foi interrompido precocemente pelo comitê de monitoramento de dados e segurança devido um benefício extremamente superior do Apixaban quando comparado à aspirina.⁸ Desse modo, o estudo concluiu que para pacientes com FA para os quais antagonista de vitamina K estavam proscritos o apixaban foi significativamente superior à aspirina na redução do risco de AVC ou embolia sistêmica sem aumentar o risco de sangramento grave.⁸

Ainda em 2011 a revista The New England Journal of Medicine publicou o estudo ARISTOTLE em que o Apixaban foi novamente alvo de pesquisa no campo da anticoagulação em pacientes portadores de Fibrilação Atrial.⁹ Foi feita uma comparação entre apixaban e varfarina em pacientes com fibrilação atrial com objetivo de avaliar a não inferioridade do apixaban quando comparado à warfarina na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia sistêmica.⁹ O apixaban é um inibidor oral direto do fator Xa, desse modo, não necessita de controle da anticoagulação como a Warfarina, além de possuir menos efeitos colaterais.⁹ O estudo foi randomizado, multicêntrico e duplo cego.⁹ Durante os anos de 2006-2010 foram recrutados um total de 18.201 pacientes os quais foram divididos em grupo de uso do apixaban com 9120 pacientes e o grupo Warfarina com 9081 pacientes.⁹ Para ser incluso no estudo os pacientes deveriam ter fibrilação atrial ou flutter atrial documentados por ECG e pelo menos 01

fator de risco para AVC: idade superior a 75 anos, AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) em embolia sistêmica prévia, sintomas de insuficiência cardíaca nos últimos 03 meses, FEVE<40%, DM ou HAS com necessidade de terapia medicamentosa.⁹ Foram excluídos do estudo pacientes com FA de etiologia reversível, estenose mitral grave, uso de AAS em dose alta ou uso de dupla antiagregação plaquetária.⁹ Tendo em vista o tema desta revisão é importante frisar que foram excluídos do estudo pacientes com creatinina sérica > 2,5 mg/dl ou clearance de creatinina < 25ml/min.⁹ A análise dos resultados obtidos com o estudo ARISTOTLE mostrou que a cada 1000 pacientes tratados com apixaban, 6 AVCs, 16 sangramentos graves e 8 mortes são prevenidas.⁹ O estudo concluiu que, em pacientes com fibrilação atrial, o uso do apixaban foi superior a Warfarina na prevenção de AVC ou embolização sistêmica, causou um menor número de sangramentos graves e menor mortalidade.⁹

Os pacientes em diálise portadores de fibrilação atrial (FA) possuem risco elevado de eventos tromboembólicos (TE).¹⁰ O uso de anticoagulantes é comprovadamente benéfico em reduzir TE, apesar do risco de sangramento.¹⁰ Na população em diálise, o risco de sangramento associado com Varfarina é elevado, sendo controverso anticoagulação para profilaxia primária.¹⁰ Os Novos Anticoagulantes Orais (DOAC) são pouco estudados nesta população, tendo em vista exclusão dos pacientes dialíticos nos principais estudos.¹⁰ No estudo AVERROES E ARISTOTLE pacientes dialíticos foram excluídos.¹⁰ Recentemente, um estudo publicado na revista Circulation, avaliou o benefício clínico do Apixaban, em pacientes em diálise e portadores de FA.¹⁰ Trata-se de um estudo retrospectivo, entre 2010 e 2015, que analisou pacientes em diálise, portadores de FA não valvar e que estavam em uso de anticoagulação (Varfarina ou Apixaban).¹⁰ O objetivo do estudo foi comparar taxas de AVC/TE, sangramentos importantes e morte.¹⁰ O estudo concluiu que a taxa de AVC/TE não foi diferente entre usuários de Apixaban vs Varfarina.¹⁰ A taxa de sangramentos importantes foi significativamente menor nos usuários de Apixaban.¹⁰ Além disso, quando avaliada dose menor do Apixaban (2,5mg 2x/dia), ocorreram menores taxas de sangramentos, mas sem diferenças quanto AVC/TE ou morte.¹⁰ A segurança clínica dos novos anticoagulantes faz com que cada vez mais ganhem mais espaço.¹⁰ Na população em diálise a Varfarina pode ser danosa pelo risco de sangramento e aumento paradoxal de eventos embólicos, a literatura é insuficiente e controversa.¹⁰ Este estudo mostrou mostra certa segurança no uso do Apixaban em pacientes dialíticos, sem aumento de sangramentos e com tendência a redução de TE, quando comparado a Varfarina.¹⁰ A

atual diretriz norte americana recomenda considerar varfarina ou apixabana para pacientes com FA e clearance de creatinina $<15\text{mL/min}$ e não usar edoxabana, rivaroxabana ou dabigatrana neste grupo de pacientes.¹⁰

Assim como a apixabana, a Dabigatrana também faz parte do grupo dos novos anticoagulantes orais.¹¹ Diferentemente da apixabana que age no fator Xa, a dabigatrana é um inibidor direto da trombina (fator IIa).¹¹ Em setembro de 2009, a The New England Journal of Medicine publicou um verdadeiro clássico da história da cardiologia, o estudo RE-LY que consolidou o uso da Dabigatrana como uma opção terapêutica confiável e superior à Varfarina.¹¹ O estudo teve como objetivo principal comparar o uso da dabigatrana com o uso da warfarina em pacientes com fibrilação atrial (FA) e risco aumentado de acidente vascular encefálico.¹¹ Foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, prospectivo e controlado.¹¹ O objetivo era manter o INR entre 2-3.¹¹ O estudo recrutou 18.113 pacientes e os acompanhou por um período médio de 2 anos.¹¹ Para ser incluso no estudo foram colocados como critérios FA documentada, pelo menos 1 das seguintes características: AVE ou AIT prévio, FEVE $<40\%$, Insuficiência cardíaca classe funcional de NYHA II ou mais, idade maior ou igual a 75 anos ou entre 65-74 e DM, HAS ou DAC.¹¹ Foram excluídos do estudo pacientes com doença valvar grave, AVE nos últimos 14 dias, AVE grave nos últimos 6 meses, condição de base com alto risco de sangramento, clearance de creatinina $<30\text{ml/min}$, doença hepática ativa e grávidas.¹¹ Logo, vale ressaltar que estágios mais avançados de doença renal crônica foram excluídos do estudo. Os desfechos analisados foram divididos em primários (AVE ou embolia sistêmica) e secundários (AVE, IAM, embolia sistêmica ou morte, hemorragia grave).¹¹ O estudo RE-LY mostrou que dabigatrana 110mg 2x ao dia, ou 150mg 2x ao dia é não-inferior à varfarina para prevenção de AVC ou embolia sistêmica.¹¹ A dose mais baixa de dabigatrana foi associada a um menor risco de sangramento, e a maior dose foi associada a um menor risco de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica.¹¹ No entanto, a dabigatrana também foi associada a um maior risco de infarto do miocárdio e maior risco de sangramento do trato gastrointestinal.¹¹ Além disso, foi associada a maiores taxas de descontinuação em relação à varfarina.¹¹ Apesar das conclusões dos autores do estudo, algumas considerações devem ser levantadas, a primeira delas é que cerca de 33% dos pacientes randomizados tinham apenas 0 ou 1 no escore CHADS2, ou seja, baixo risco para fenômenos tromboembólicos.¹¹ Outra crítica importante foi o fato do clearance de creatinina não ter sido monitorizado durante o estudo, pois a dabigatrana está sujeita à depuração, principalmente, renal (85%), e o

grau de comprometimento renal é proporcional à extensão da exposição ao fármaco.¹¹ É importante destacar que em pacientes com clearance de creatinina abaixo de 30ml/min, a dabigatrana é contraindicada, pois as concentrações plasmáticas da droga se tornam-se 6 vezes maiores do que em pacientes com função renal normal, logo seria necessário ajustes da dose e novos estudos para analisar a viabilidade do uso da dabigatrana em pacientes com níveis mais avançados de doença renal crônica.¹¹

Em março de 2017 outro estudo também publicado pela revista The New England Journal of Medicine comparou o uso da dabigatrana versus varfarina.¹² Trata-se do estudo RE-CIRCUIT cujo objetivo era avaliar a segurança e eficácia de um regime de anticoagulação com o uso da dabigatrana ininterrupta comparado com o uso da varfarina em pacientes submetidos à ablação da fibrilação atrial.¹² O estudo teve como desenho um ensaio clínico randomizado, multicêntrico.¹² Foram randomizados um total de 676 pacientes e estes foram observados por um período de oito semanas após a ablação da arritmia.¹² Os critérios de inclusão no estudo foram: idade maior que 18 anos, FA paroxística ou persistente não valvar, FA documentada nas últimas 24 horas.¹² Na baseline do estudo cerca de 8% dos pacientes eram portadores de doença renal crônica, no entanto, o estudo não forneceu os dados do clearance de creatinina.¹² Por fim, o RE-CIRCUIT demonstrou uma redução absoluta de 5,3% no desfecho primário, com sangramento significativo ocorrendo em 5/317 no grupo de pacientes que fez uso da dabigatrana, versus 22/318 dos pacientes que fizeram uso da varfarina.¹² Apesar do estudo ter considerado a dabigatrana superior a varfarina é de suma importância frisar uma crítica ao estudo, pois na análise laboratorial do grupo em uso da varfarina apenas 66% dos pacientes estavam com INR na faixa entre 2,0 e 3,0.¹² Este fato torna questionável comparar a dabigatrana com relação a varfarina em pacientes não devidamente anticoagulados.¹²

Em se tratando da comparação Dabigatrana versus Varfarina também é válido ressaltar o estudo RE-DUAL PCI.¹³ A comparação entre as duas terapias teve como contexto o uso em pacientes com fibrilação atrial submetidos à intervenção coronariana percutânea.¹³ Tal estudo foi publicado em agosto de 2017 pela revista The New England Journal of Medicine.¹³ Foram excluídos do estudo pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30ml/min devido ao fato da não viabilidade do uso da dabigatrana nestes pacientes como já mencionado anteriormente.¹³ O estudo randomizou um total de 2725 pacientes e os acompanhou por um período de 14 meses.¹³ A análise dos desfechos primários (sangramento maior ou menor clinicamente relevantes) e

secundários (IAM, AVC, embolia pulmonar, morte ou revascularização não planejada) concluiu mais uma vez a superioridade da Dabigatrana quando comparada a Varfarina.¹³

O estudo RE-DUAL PCI foi motivado pelo sucesso de um outro estudo publicado no ano anterior também pela revista The New England Journal of Medicine, o estudo PIONEER-AF PCI, que também analisou o uso dos novos anticoagulantes orais em um cenário de pacientes com fibrilação atrial submetidos à intervenção coronariana percutânea.¹⁴ A grande diferença entre os estudos é que o PIONEER-AF PCI utilizou a Rivaroxabana ao invés da Dabigatrana.¹⁴ O objetivo principal do estudo foi avaliar comparativamente as estratégias de anticoagulação (varfarina versus rivaroxabana) em pacientes com FA submetidos à intervenção coronariana percutânea com colocação de stent.¹⁴ A Rivaroxabana é um antagonista direto do fator Xa cuja excreção é 35% renal.¹⁴ O estudo PIONEER-AF PCI comparou duas diferentes doses de rivaroxabana, já testadas em estudos prévios (a dose de 15mg/dia no estudo WOEST e a dose de 2,5 mg de 12/12 horas testada no estudo ATLAS ACS 2 TIMI 51).¹⁴ Em pacientes com FA submetidos à intervenção coronariana percutânea com colocação de stent, a administração de dose baixa de Rivaroxabana mais inibidor P2Y12 por dose meses ou dose muito baixa de Rivaroxabana foi associado a menor sangramento quando comparado com a terapia padrão com varfarina.¹⁴ A análise dos desfechos secundários (morte cardiovascular, IAM, AVC e trombose de stent) também foi favorável ao uso da Rivaroxabana.¹⁴

Em se tratando do uso da Rivaroxabana o grande estudo que validou seu uso como uma terapia segura e superior a terapia padrão foi publicado em setembro de 2011, pela revista The New England Journal Of Medicine.¹⁵ O estudo ROCKET-AF teve como objetivo principal comparar o uso da rivaroxabana com dose ajustada de varfarina para prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvular com moderado a alto risco para acidente vascular encefálico.¹⁵ O ROCKET -AF recrutou um total de 14.264 pacientes entre os anos de 2006-2009. O estudo foi desenhado na metodologia de estudo randomizado, multicêntrico, controlado, duplo-cego de não inferioridade e com todas as análises feitas através da análise por intenção do tratamento.¹⁵ Para ser incluso no estudo os pacientes precisavam preencher os seguintes critérios: Fibrilação Atrial não valvular documentada por eletrocardiograma e moderado a alto risco para AVE (AVE, AIT ou embolia sistêmica prévia ou pelo menos 2 dos seguintes: IC OU FEVE <35%; idade >75 anos; DM ou seja, CHADS₂ ≥2).¹⁵ Tendo em vista o tema desta revisão bibliográfica é válido ressaltar que foram excluídos do estudo

pacientes com clearance de creatinina $<30\text{ml/min}$.¹⁵ A metodologia estatística empregada pelos pesquisadores gerou algumas críticas.¹⁵ O estudo ROCKET-AF atingiu a margem de não inferioridade na análise por intenção do tratamento, o que possibilitou afirmar a não inferioridade da rivaroxabana em relação a varfarina.¹⁵ A Rivaroxabana, no entanto, não foi superior à varfarina na análise por intenção do tratamento.¹⁵ Em relação ao perfil de segurança ambas as drogas parecem ser similares. Por fim, o estudo concluiu que em pacientes com FA, rivaroxabana foi não inferior à varfarina para prevenção de AVC e embolia sistêmica. Vale ressaltar que a ocorrência de sangramento intracraniano e sangramento fatal ocorreram com menos frequência no grupo que fez uso da Rivaroxabana.¹⁵

Uma das grandes desvantagens com o uso dos novos anticoagulantes orais se encontra na falta de disponibilidade de antídotos para serem utilizados em eventos de sangramentos agudos.¹⁶ O reversor dos inibidores do fator X ativado, Andexanet, foi avaliado pelo estudo ANNEXA IV, publicado em agosto de 2016 pela The New England Journal of Medicine.¹⁶ Foi um estudo multicêntrico, prospectivo, aberto (sem cegamento), controlado, os autores do estudo não mencionaram como foi feito o cálculo do tamanho da amostra.¹⁶ Todos os pacientes receberam adexant em bolus seguido de 2 horas de infusão e tiveram 30 dias de seguimento, sendo recrutados um total de 67 pacientes.¹⁶ O estudo teve como objetivo avaliar o uso do andexanet (reversor dos inibidores de fator X ativado) em pacientes com sangramento agudo maior potencialmente ameaçador a vida, que vinham em uso de algum dos inibidores do fator Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban ou enoxaparina).¹⁶ Os critérios de inclusão no estudo exigia idade superior a 18 anos, pacientes em uso de algum dos inibidores de fator Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban ou enoxaparina) nas últimas 18 horas pacientes em vigência de sangramento agudo maior (sangramento com sinais de comprometimento hemodinâmico; queda $\text{Hb} > 2\text{g/dl}$ ou $\text{hb} < 8\text{g/dl}$; sangramento identificável (retroperitônio, intra-articular, pericárdio, intra-craniano ou intra muscular com síndrome compartimental).¹⁶ Com base nos resultados deste estudo preliminar, um bolus inicial seguido de infusão por 2h de andexanet substancialmente reduziu a atividade anti-Xa em pacientes com sangramento agudo maior associado com inibidores do fator Xa, com hemostasia efetiva ocorrendo em 79%.¹⁶ Com ANNEXA IV surge uma margem mais segura para o uso dos novos anticoagulantes com possibilidade de reversão em caso de sangramento agudo grave.¹⁶

Um ano após a publicação do ANNEXA IV foi publicado o estudo RE-VERSE AD também publicado pela The New England Journal of Medicine em que foi testado um

fragmento de anticorpo monoclonal desenvolvido para reverter o efeito anticoagulante do Dabigatran.¹⁷ Foi realizado um estudo prospectivo, multicêntrico e aberto para determinar se 5 g de idarucizumab intravenoso seriam capazes de reverter o efeito anticoagulante da dabigatrana em pacientes que tiveram sangramento descontrolado ou estavam prestes a se submeter a um procedimento de urgência.¹⁷ O desfecho primário foi a porcentagem máxima de reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana dentro de 4 horas após a administração de idarucizumabe, com base no tempo de trombina diluído ou no tempo de coagulação.¹⁷ Os desfechos secundários incluíram a restauração de hemostasia e medidas de segurança.¹⁷ Os pontos fortes deste estudo incluem os amplos critérios de inclusão e o desenho do estudo pragmático, que reflete a prática clínica usual.¹⁷ Os resultados situações de emergência, o idarucizumab rapidamente, duradouramente e reverteu com segurança o efeito anticoagulante da dabigatrana.¹⁷ Em resumo, o idarucizumab é eficaz para a reversão da dabigatrana entre pacientes que têm sangramento não controlado ou será submetido a cirurgia de urgência.¹⁷

O sistema único de saúde (SUS) disponibiliza apenas a varfarina como terapêutica anticoagulante.¹⁸ Tal medicação é capaz de reduzir em torno de 65% a 80% a incidência de acidentes vasculares cerebrais, sendo necessário ajustes posológicos baseados nos resultados de tempo de protrombina (TAP) e razão normalizada internacional (INR).¹⁸ A varfarina é um medicamento de baixo custo, com perfil de segurança conhecido e boa efetividade.¹⁸ Potencialmente, os novos anticoagulantes apresentam um significativo impacto orçamentário, logo a incorporação destes medicamentos no SUS só se justifica com a comprovação de superioridade e ganhos de eficácia.¹⁸ Através da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), foi lançado em fevereiro de 2016 um documento de recomendação justificando a não incorporação dos novos anticoagulantes orais na lista de medicações disponibilizadas pelo SUS.¹⁸ Entre as principais justificativas foram mencionados a necessidade de controle laboratorial ser considerada por alguns autores como controversa e a ausência de antídoto eficaz em casos de sangramento grave, pois até o momento da publicação do documento ainda não havia sido aprovado pelo FDA o uso dos antídotos mencionados a cima.¹⁸ Apesar de todos grandes estudos comprovando a eficácia, a não inferioridade e a superioridade dos DOACS quando comparados à Varfarina o CONITEC considera que a quantidade de estudos ainda não é suficiente e que os resultados disponíveis atualmente não demonstram maior eficácia para justificar um potencial impacto orçamentário.¹⁸

CONCLUSÃO

Após décadas tendo a varfarina como única opção terapêutica para se obter anticoagulação, o surgimento dos novos anticoagulantes orais representa um marco de inovação e uma promessa de melhores desfechos cardiovasculares em pacientes com alto risco para fenômenos emboligênicos. A introdução de novos anticoagulantes orais na prática clínica tem se mostrado superior aos antagonistas da vitamina K, tanto na prevenção de tromboembolismos sistêmicos como no risco de sangramento.

Contudo, é necessária muita cautela para correta prescrição, sendo necessário individualizar cada particularidade do paciente. Para os indivíduos com DRC e clearance renal entre 30 e 50 ml/min, as doses da dabigatrana e da rivaroxabana devem ser reduzidas, não havendo necessidade de reduzir as doses de apixabana e edoxabana. Em pacientes com clearance renal entre 15-29 ml/min o uso da dabigatrana é contraindicado, a rivaroxabana e a edoxabana não exigem ajuste terapêutico e a dose de apixabana deve ser ajustada. Nenhum dos DOAC é indicado em pacientes com clearance de creatinina < 15 mg/min. Quando analisadas as complicações, é consenso que o apixaban tem um risco menor de sangramento importante em comparação ao dabigatrana e rivaroxabana.

O Sistema Único de Saúde através da CONITEC decidiu por não incorporar os DOACS na lista de medicamentos disponibilizados pelo SUS. O principal entrave para tal incorporação se justifica no impacto orçamentário. Todavia, o tratamento com varfarina possui dois componentes de custo: o valor do medicamento e o valor dos exames de controle (INR), enquanto o uso dos DOACS dispensa a realização de exames, uma significativa vantagem dessa classe de fármacos sobre a varfarina.

REFERÊNCIAS

1. Potpar TS, Ferro CJ, Gregory Y. H. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. Acesso em: 17 Jul 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578207>
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 23-9. Acesso em: 10 Out 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123695154500399>
3. Clé DV, Garcia AA, Brunetta DM, Schawartzamann PV, Morguti JC. Anticoagulação em pacientes hospitalizados. *Anticoagulation in hospitalized patients*. Acesso em: 02 Out 2019. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=588280&indexSearch=ID>
4. Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, Mendes LM. Novos anticoagulantes orais no

tromboembolismo venoso e fibrilação auricular. Centro Hospitalar Lisboa Norte (Hospital de Santa Maria) Serviço de Cirurgia Vascular I (Director. Prof. A. Dinis da Gama) Angiol Cir Vasc vol.8 no.1 Lisboa mar. 2012. Acesso em: 02 Out 2019. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2012000100001

5. Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, López J. Ordinais defeituosa de plaquetas no subendotélio do vaso em pacientes Blood, 68 (1986) , pp. 337 – 342

6. J. Lutz, J. Menke, D. Sollinger, H. Schinzel, K. Thürmel. Hemostasia na doença renal crônica Nephrol Dial Transplant. , 29 (2014) , pp. 29 – 40. Acesso em: 05 Out 2019. Disponível em: http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UNSP_fe78aed4adb47dd67c4491c30ba01c96

7. Armaganijan LV, Armaganijan RS. Terapias anticoagulantes na doença renal crônica. Sociedade de cardiologia de São Paulo. Acesso em: 07 Out 2019. Disponível em: <http://socesp.org.br/revista/edicoes-anteriores/volume-27-n3-julho-setembro-2017/terapias-anticoagulantes-na-doenca-renal-cronica/107/70/>

8. Connolly SJ et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 364:806-17. Acesso em: 03 Nov 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432>

9. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981-92. Acesso em: 22 Nov 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1107039>

10. Konstantinos C. et al. Circulation-Outcomes Associated with Apixaban Use in Patients with End Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation. 2018 Oct 9;138(15):1519-1529. Acesso em: 16 Set 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29954737>

11. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51. Acesso em 12 Out 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561>

12. Calkins H et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2017; 376:1627-36. Acesso em 22 Set 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1701005>

13. Cannon CP et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2017; 377:1513-1524. Acesso em: 21 Nov 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708454>

14. Gibson CM et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375:2423-34. Acesso em 23 Out 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611594>

15. Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:883-91. Acesso em 17 Nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830957>

16. Connolly SJ et al. Andexanet alfa for acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2016; 375:1131-41. Acesso em 30 Out 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607887>

17. Charles V et al. Idarucizumab para Reversão de Dabigatran - Análise de Coorte Completa. Acesso em 02 Nov 2019. Disponível em: <https://pebmed.com.br/chegou-o-antidoto-para-dabigatrana-estudo-mostra-eficacia-e-seguranca/>

18. Apixabana, rivoraxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial. Ministério da Saúde. CONITEC. Nº 195 fevereiro/2016. Acesso em 20 Set 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf

EFICÁCIA E EVENTOS ADVERSOS DOS INIBIDORES DE SGLT2

EFICACY AND ADVERSE EVENTS OF SGLT2 INHIBITORS

Conrado T. Giusti¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Dapagliflozina, diabetes

Keywords: Dapagliflozin, diabetes

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pela perda progressiva da função das células β -pancreáticas associada à resistência a insulina que, por sua vez, acarreta complicações microvasculares como a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia diabéticas. Considera-se a estimativa de que quase 440 milhões de pessoas no mundo terão DM2 até 2030. **Objetivo:** Fazer uma revisão sobre a eficácia e os efeitos adversos dos inibidores de SGLT2 em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. **Método:** Trabalho descritivo de revisão de literatura. Foram feitas pesquisas na base de dados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e do GS (Google Scholar). Foram usados os descritores: “Dapagliflozina” e “diabetes”, e os critérios de inclusão foram: artigos que abordaram o uso de pelo menos um dos três representantes da classe dos inibidores de SGLT2: Dapagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina em seres humanos adultos para o controle da hiperglicemia. Após a aplicabilidade desses critérios foram selecionados 19 artigos no total. **Resultado:** O emprego dos inibidores de SGLT2 em pacientes com DM2 produz mais efeitos benéficos, tais como redução da hemoglobina glicada e redução do peso, do que eventos adversos, sendo a Empagliflozina o representante com maior eficácia dentro dessa classe farmacológica. **Conclusão:** O uso dos inibidores de SGLT2 mostrou-se eficaz em reduzir a glicemia e o risco cardiovascular em pacientes com DM2 e seus efeitos adversos não produziram intercorrências clínicas significativas.

ABSTRACT

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder characterized by the progressive loss of β -pancreatic cell function associated with insulin

¹ Acadêmico do 11º período do curso de graduação em medicina no UNIFESO.

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

resistance, which leads to microvascular complications such as diabetic retinopathy, neuropathy and nephropathy. It is estimated that nearly 440 million people worldwide will have T2DM by 2030. **Objectives:** To provide an up-to-date review of the pharmacological effects and adverse events related to the use of the SGLT2 protein inhibitor pharmacological class in patients with T2DM. **Methods:** Descriptive work of literature review. Searches were made in the database of the VHL (Virtual Health Library) and GS (Google Scholar). The descriptors “Dapagliflozin” and “diabetes” were used, and the inclusion criteria was articles addressing the use of at least one of the three representatives of the SGLT2 inhibitor class: Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin in adult humans for control of hyperglycemia. After applying these criteria, 19 articles were selected in total. **Results:** The use of SGLT2 inhibitors in T2DM patients produces more beneficial effects, such as reduced glycated hemoglobin and weight reduction, than adverse effects, with Empagliflozin being the most effective representative within this pharmacological class. **Conclusion:** The use of SGLT2 inhibitors proved to be effective in reducing blood glucose and cardiovascular risk in patients with T2DM and their adverse effects did not produce significant clinical complications.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por aproximadamente 90-95% dos casos de diabetes em todo o mundo. Sabe-se que existiam 451 milhões de pessoas (de 18 a 99 anos) com a doença no mundo em 2017 e estima-se que esse número deverá aumentar para 693 milhões até 2045. O DM2 é uma doença metabólica crônica caracterizada pelo desenvolvimento de resistência periférica à insulina (especificamente em músculo, fígado e tecido adiposo) e falência progressiva das células β - pancreáticas, resultando na diminuição da secreção de insulina pelo pâncreas. Tais fatos resultam no desenvolvimento da hiperglicemia, sendo esta responsável pela ocorrência de complicações microvasculares e macrovasculares que diminuem a expectativa e qualidade de vida dos pacientes acometidos.^{1,2}

Classificam-se como complicações microvasculares: a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia diabéticas que podem resultar em cegueira, perda de sensibilidade periférica e doença renal crônica, respectivamente. Já as complicações macrovasculares correspondem ao desenvolvimento da cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular obstrutiva periférica, podendo levar ao infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e eventos tromboembólicos, respectivamente.^{1,2}

Sabe-se que a crescente prevalência de sobrepeso/obesidade, falta de atividade física, idade maior que 45 anos, tabagismo, elevada pressão arterial sistêmica e dislipidemia são alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento do DM2. Além disso, pacientes com DM2 apresentam risco 2 a 4 vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca e morte cardiovascular quando comparados àqueles sem diabetes, mesmo na ausência de cardiopatia isquêmica. O risco de morte cardiovascular aumenta significativamente quando os níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1c) excedem 7% em pacientes com DM2.^{3,4}

Os critérios diagnósticos do Diabetes Mellitus estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes, requer pelo menos um dos parâmetros laboratoriais a seguir: Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl, glicemia 2 horas após o teste oral de tolerância à glicose com 75g de glicose for ≥ 200 mg/dl ou (HbA1c) $\geq 6,5\%$, ambos confirmados em 2 exames, ou glicemia aleatória ≥ 200 mg/dl acompanhado de sintomas de hiperglicemia (poliúria, polifagia e polidipsia).

Por ser uma doença crônica e progressiva, o controle glicêmico no paciente para a estabilização da doença é um desafio constante para a medicina de todo o mundo. Tal controle segundo o Sistema Único de Saúde (SUS), é iniciado logo após o diagnóstico. Para os pacientes com glicemia >300 mg/dL ou com sintomas importantes de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e polifagia) é indicada a insulinização plena imediata. Para aqueles que não se enquadram neste esquema, a conduta preconizada é promover mudanças ao estilo de vida (MEV) do paciente, tais como: práticas regulares de exercícios físicos, dieta guiada por nutricionista e abandono do tabagismo e etilismo. Caso após três meses do início de MEV o paciente não atinja o alvo glicêmico desejado (HbA1c $< 7\%$), é preconizada a adição do primeiro antidiabético oral (chamados de primeira linha) regular à estratégia de MEV com reavaliação da HbA1c após 3 meses. Caso o controle ainda não seja atingido, deve-se adicionar um segundo antidiabético oral (segunda linha) ao esquema já proposto. Atualmente, a metformina em monoterapia é o tratamento usual de primeira linha, enquanto os inibidores do cotransportadores de sódio glicose 2 (SGLT2) são recomendados para uso de segunda linha.^{3, 4, 5}

Os inibidores de SGLT-2, foram aprovados como monoterapia ou terapia adjuvante para o DM2 na União Europeia em novembro de 2012 e nos EUA em janeiro de 2014, também foi aprovada pela Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos da China em 2017. Desde então, esta classe farmacológica tem sido proposta como uma nova estratégia terapêutica para o diabetes, pois ele medeia a reabsorção de glicose no

túbulo proximal inicial e quase 90% da reabsorção de glicose pelo rim, enquanto o cotransportadores SGLT- 1 medeiam somente 10% da reabsorção total de glicose. Os inibidores de SGLT-2 podem reduzir a reabsorção renal de glicose no túbulo contornado proximal inibindo especificamente a atividade do SGLT-2, levando ao aumento da excreção urinária de glicose. Além disso, tais fármacos são rapidamente absorvidos após a administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas dentro de duas horas, a biodisponibilidade oral após a administração de uma dose de 10 mg é de 78% e a meia-vida média foi de 12,9 horas.^{6,7,8}

Dado seu mecanismo de ação independente da insulina, estes podem ser utilizados em qualquer fase da progressão da doença, com possíveis vantagens como diminuição da hemoglobina glicada, diminuição da glicemia de jejum e pós-prandial, redução de peso, diminuição da pressão arterial e prevenção de complicações micro e macrovasculares. Muitos membros dos inibidores de SGLT-2 atualmente estão em estágios variáveis de desenvolvimento clínico, e os medicamentos mais utilizados são: Canagliflozina, Empagliflozina e Dapagliflozina (este último, o mais estudado e utilizado de todos, pois foi o pioneiro do grupo).⁸

O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma condição crescente em todo o mundo. Nesses pacientes, um ótimo controle glicêmico é dificilmente alcançado ou mantido a longo-prazo, havendo necessidade, muitas vezes, da adição de múltiplos antidiabéticos orais/insulinoterapia. A fim de evitar a progressão da doença, é imprescindível uma intervenção terapêutica precoce para preservar a função das células β e aumentar a sensibilidade à insulina. Por isso, é de suma importância o médico se atualizar constantemente a despeito dos novos fármacos disponíveis para o controle glicêmico, dentre eles os inibidores de SGLT2, que serão abordados no presente estudo.

OBJETIVO

Fazer uma revisão sobre a eficácia e os efeitos adversos dos inibidores de SGLT2 em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica. Foram realizadas duas pesquisas informatizadas. A primeira foi feita na base de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), do Governo Federal do Brasil. Nela, foram introduzidos os seguintes descritores: “Dapagliflozina, diabetes”, sendo encontrados um total de 14 artigos. Para uma melhor seleção dos artigos foram utilizados os seguintes filtros: ano de 2018 e 2019, sendo selecionados do

total, 2 artigos. Os mesmos foram lidos na íntegra e adicionados ao presente estudo por estarem cumprindo os requisitos dos critérios de inclusão e não estarem no critério de exclusão.

Os critérios de inclusão foram: artigos que abordaram o uso de pelo menos um dos três representantes da classe dos inibidores de SGLT2: Dapagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina em seres humanos adultos para o controle glicêmico. Incluem-se também como critério de inclusão os artigos superiores ou referentes ao ano de 2018 e aqueles que possuam em seu título os descritores utilizados neste estudo. Já os critérios de exclusão compreendem artigos inferiores ao ano de 2018, artigos produzidos com base de estudos em não- humanos e crianças, artigos que não correlacionam o uso de Dapagliflozina ou Canagliflozina ou Empagliflozina em pacientes diabéticos tipo 2.

A segunda pesquisa informatizada foi realizada, desta vez, na base de dados do Google Scholar. Nela, foram introduzidos os seguintes descritores: “Dapagliflozina, diabetes”, sendo encontrados um total de 13.100 artigos. Para uma melhor seleção dos artigos foram utilizados os seguintes filtros: “não incluir patentes nem citações” e “selecionar artigos produzidos entre as datas: 01/01/2019 - 10/08/2019”, restando um total de 1572 artigos. Foi utilizada a ferramenta “pesquisa avançada”, disponível na mesma base de dados utilizada, na qual foi solicitado que somente fossem selecionados artigos cujos descritores fizessem parte do título. Assim sendo, restaram 80 artigos. Destes, somente 17 atenderam aos critérios de inclusão e não estavam presentes nos critérios de exclusão, após os 17 serem lidos na íntegra.

Portanto, contando com as 2 bases de dados utilizadas para a seleção dos artigos, totalizaram um total de 19 artigos que foram utilizados como base para a confecção do presente estudo.

RESULTADOS

Eficácia relativa ao uso de inibidores de SGLT2

As diretrizes do American College of Cardiology, da American Diabetes Association (ADA) e da European Society of Cardiology recomendam o uso de inibidores de SGLT2 como drogas adicionais em pacientes com DM2 com aterosclerose.⁷ No Brasil, o uso de inibidores de SGLT2 no âmbito do SUS deve estar condicionado à faixa etária acima de 65 anos e ao diagnóstico da diabetes mellitus tipo 2, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes e American Diabetes Association e exames complementares para comprovação da doença cardiovascular estabelecida,

além de ter o acompanhamento destes pacientes pelo endocrinologista e/ou cardiologista.⁵

Estudos comprovam que a Dapagliflozina pode reduzir significativamente a hemoglobina glicada (HbA1c), e o peso corporal sem aumentar o risco de hipoglicemia em pacientes com DM2. Também pode reduzir a pressão arterial através da perda de peso e pela sua ação como diurético osmótico.⁸

No que tange à eficácia relacionada ao sistema cardiovascular, estudos sobre fibrose cardíaca mostraram que os inibidores de SGLT2 possuem ação anti-fibrótica potencial para a prevenção e tratamento da fibrose cardíaca após o infarto do miocárdio através de efeitos independentes da glicose, mas que ainda são desconhecidos⁶. No perfil lipídico, a classe farmacológica em questão reduziu os níveis de LDL oxidada no sangue, reforçando assim sua proteção ao sistema cardiovascular, pela redução da formação de placas de ateroma.¹²

Estudos mostraram que o alto nível de glicose característica do DM2 ativa STAT1 (ativador da transcrição-1) e TGF β (fator de crescimento transformador-beta 1) na nefropatia diabética estão relacionados ao processo de fibrose túbulo-intersticial renal. Assim sendo, evidenciou-se que os inibidores de SGLT2 possuem efeitos renoprotetores e anti-fibróticos que são mediados, pelo menos parcialmente, pela inativação da via de sinalização STAT1 / TGF- β 1. Confirmou-se também que o inibidor de SGLT2 induz a alteração hemodinâmica renal benéfica na DM2, que se caracteriza pela vasodilatação da arteríola renal eferente, que por sua vez, reduz a taxa de filtração glomerular. Tal efeito retarda a progressão da nefropatia diabética.^{6,13}

Em adição, sabe-se que a hipomagnesemia (baixo nível de magnésio sérico [Mg]) é comumente observada em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). Assim sendo, o tratamento com 10 mg de dapagliflozina resultou na correção das concentrações de Mg em pacientes com DM2 e hipomagnesemia. Além disso, a proporção de pacientes com hipermagnesemia não aumentou com o tratamento com dapagliflozina.¹⁸

Também foram constatados efeitos hepáticos positivos com o uso de inibidores de SGLT2, pois esta classe farmacológica melhora a esteatose hepática em pacientes com diabetes tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e atenua a fibrose hepática apenas em pacientes com fibrose hepática significativa.¹⁴

Por fim, estudos comprovaram efeito positivo da referida classe medicamentosa na melhora de sintomas de pacientes com síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) e DM2. O mecanismo, provavelmente, é devido a ação dos medicamentos

citados na redução do peso dos referidos pacientes, uma vez que a redução da gordura corporal é um importante pilar terapêutico para o tratamento da SAOS.⁹

Efeitos adversos relativos ao uso de inibidores de SGLT2

Atualmente, tem-se bem estabelecida a ordem de frequência dos eventos adversos já documentados referentes a classe dos inibidores de SGLT2.^{5,19} A tabela abaixo, retirada da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), dispõe tal ordem:

Reação muito comum ($\geq 1/10$): hipoglicemia (quando utilizado com sulfoniluréia ou insulina).
Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais, micção aumentada a prurido, reações alérgicas de pele (ex. rash, 14 urticárias), infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite e urosepse), sede, aumento dos lipídios séricos
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipovolemia, disúria, aumento da creatinina sérica, cetoacidose, taxa de filtração glomerular diminuída, aumento do hematócrito (para a dosagem 25 mg).
Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): aumento do hematócrito (para a dosagem 10 mg).
Reação com frequência desconhecida: angioedema.

Dados: conitec.gov.br

Assim sendo, diversos estudos mostraram que os inibidores de SGLT2 aumentam o risco de ITU e infecções genitais, e esses são os efeitos adversos mais comuns desta classe farmacológica. O mecanismo pelo qual ocorrem tais efeitos não é claro, mas pode estar relacionado com o fato de aumentar o nível de glicose na urina, o que proporciona um ambiente de crescimento para bactérias e microrganismos. Contudo, foi constatado que as infecções geralmente são leves a moderadas e respondem ao tratamento antimicrobiano padrão.^{8, 10}

Além disso, alguns estudos especularam que pacientes em uso de Dapagliflozina desenvolveram câncer de bexiga e câncer de mama, mas essa conclusão ainda precisa de mais ensaios clínicos para ser validada.⁸

A cetoacidose diabética é complicação mais temida relativa ao uso de inibidores do SGLT2, e ocorre por razões ainda desconhecidas. Além disso, a FDA publicou recentemente um alerta sobre a incidência de gangrena de Fournier, além do risco aumentado de fratura devido ao uso de inibidores de SGLT2, mas ressalta que são necessários mais estudos para comprovar tais fatos.⁷

Já no que tange a possível injúria renal provocada pelos inibidores de SGLT2, verificou-se que eles induzem um nível maior de N-acetil-beta-D-glicosaminidase (NAG)

na urina, em comparação com a Metformina. A NAG (*N*-acetil-beta-D-glicosaminidase) é um marcador precoce de lesão renal aguda com origem nas células tubulares proximais e tem sido sugerido que esse marcador preveja a nefropatia diabética. O aumento da NAG não foi associado a alterações concomitantes da função renal, como creatinina sérica e depuração de creatinina, microalbuminúrica ou β 2-microglobulina. Portanto, a relevância clínica das alterações nos níveis de NAG na urina requer mais estudos para determinar se é um fenômeno temporário ou permanente que ocorre durante o tratamento com inibidores de SGLT2.¹¹

DISCUSSÃO

Além dos efeitos positivos e eventos adversos apresentados, é de grande valia manifestar a neutralidade desta classe medicamentosa em comparação ao placebo ou outros medicamentos em alguns aspectos que foram investigados por outros trabalhos.

Quanto ao risco de ocorrer outros eventos adversos, tais como: hipoglicemia, cefaleia, nasofaringite, diarreia, e hipovolemia, foi constatado que a dapagliflozina teve resultados semelhantes ao placebo.⁸

Já em termos de função endotelial, constatou-se que o tratamento com 8 semanas de dapagliflozina não alterou a função endotelial sistêmica e os marcadores de lesão renal, exceto o NAG urinário, e proporcionou um controle glicêmico similar ao da Metformina.¹¹

Porém, apesar de o controle glicêmico tenha sido melhorado com o uso de inibidores de SGLT2, nenhum efeito na sensibilidade à insulina foi observado ao nível dos tecidos tais como músculo esquelético, fígado, miocárdio ou tecido adiposo branco e marrom, e a produção de glicose endógena permaneceu inalterada.¹⁶

Outro ponto importante na presente discussão é a comparação entre as diferentes variedades de inibidores de SGLT2 existentes no mercado e com os outros antidiabéticos orais utilizados pela população diabética. Assim sendo, para o controle da pressão arterial, os pacientes que utilizaram Empagliflozina como parte de seu esquema medicamentoso demonstraram uma pressão arterial sistólica significativamente menor comparada à Dapagliflozina, mas não houve diferença na pressão arterial diastólica entre estes dois fármacos.²

Já a comparação entre o uso de Dapagliflozina versus Saxagliptina em pacientes com DM2 inadequadamente controlados pela metformina, a Dapagliflozina está associada a uma maior durabilidade do controle glicêmico do que a Saxagliptina entre 18 e 24 e 20 a 102 semanas de tratamento que foram observadas.¹⁵

Um estudo opôs um grupo de pacientes que receberam Dapagliflozina e outro que fez uso de Empagliflozina. A seguir, ambos os grupos foram comparados quanto à redução de peso, níveis de HDL colesterol, e o restante do perfil lipídico, e ficou evidenciado que: o peso corporal foi reduzido em ambos os grupos de pacientes. Porém, nos pacientes do grupo da Empagliflozina o peso foi reduzido em $-3,0 \pm 7,5$ kg ($P < 0,001$), enquanto o grupo Dapagliflozina foi reduzido em $-1,5 \pm 2,7$ kg. Ademais, houve uma diferença significativa no aumento do HDL, comparando os dois grupos em 52 semanas. A Empagliflozina demonstrou aumentar o colesterol HDL em $1,9 \pm 5,7$ mg / dl ($P < 0,001$) enquanto a Dapagliflozina não demonstrou alteração significativa do HDL nos pacientes do seu grupo. Não foram medidas diferenças significativas nos outros perfis lipídicos, incluindo colesterol total, triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL).²

Ademais, quanto a possibilidade da utilização de um inibidor de SGLT2 em vez de insulina injetável como uma opção de 4ª adição em pacientes com DM2 que já receberam metformina, glimepirida e inibidores de DPP4, a terapia de combinação quádrupla com inibidores de SGLT2 poderia ser um regime terapêutico viável, pois resultou em efeitos de redução de glicose comparáveis ou ainda mais eficazes em pacientes com DM2. Tal fato também beneficia àqueles pacientes que rejeitam em utilizar a insulina. Para reforçar essa tese a combinação oral de um inibidor de SGLT2 e um inibidor de dipeptidil peptidase 4, alcançou controle glicêmico semelhante à insulina basal em pacientes com diabetes tipo 2 mal controlada com metformina, sem aumentar a hipoglicemia ou o peso corporal.¹²

Quanto a ocorrência de infecção do trato urinário, apenas a Empagliflozina não demonstrou um aumento da chance de infecção do trato urinário em comparação com o placebo. No entanto, um artigo incluído na revisão mostrou que quando Empagliflozin é usado em uma dose de 50mg, houve uma maior chance de desenvolver ITU.¹

Para finalizar a discussão sobre a comparação entre as diferentes variedades de inibidores de SGLT2 existentes no mercado entre eles mesmos constatou-se que a empagliflozina foi mais eficaz na redução da Hemoglobina Glicada (HbA1c). Além disso, o início precoce da combinação de inibidores do SGLT2 e metformina pode permitir que os pacientes alcancem os alvos da HbA1c mais rapidamente, levando a um menor tempo de controle glicêmico inadequado, bem como perda de peso e melhor controle da pressão arterial. A escolha de intensificar precocemente o tratamento do DM 2 confere melhor controle glicêmico a longo prazo em comparação com a intensificação tardia^{4,17}

Portanto, mesmo com o presente estudo evidenciando os riscos e benefícios potenciais do uso dos inibidores de SGLT2 em pacientes com diabetes tipo 2, a CONITEC por meio dos seus membros presentes na sua 69ª reunião ordinária, recomendou de forma preliminar a não incorporação ao SUS da empagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com mais de 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (esta foi a primeira discussão sobre a incorporação do medicamento ao SUS). O plenário considerou que existe incerteza sobre o benefício do desfecho composto, não sendo possível determinar se os benefícios de eficácia apontados para o grupo que utilizou o medicamento foram resultantes do uso desta terapia ou do tratamento concomitante das doenças cardiovasculares de base.⁵

Após estabelecida essa recomendação foram identificadas 908 contribuições (opiniões de médicos/ especialistas da área) a respeito da avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC, sendo 772 (85%) delas, discordantes totalmente. Mesmo após isto, os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, no dia 8 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS da empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, sob a mesma justificativa citada acima.⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constata-se pelo presente estudo, que a eficácia relativa ao uso de inibidores de SGLT2 supera os eventos adversos em quantidade. Além disso, os eventos adversos que são comprovados cientificamente não possuem elevada mortalidade e morbidade e são facilmente controlados. Porém, mesmo com os estudos da comunidade científica comprovando a eficiência e segurança dos inibidores de SGLT2 para o tratamento do DM2, a CONITEC não recomendou a incorporação da Empagliflozina ao SUS.

CONFLITO DE INTERESSE

O autor declara não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Figueredo IR, Rose SCP, Freire NB, Patrocinio MS, Piérdona N, Bittencourt RJ. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients. Systematic review. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992); 65(2): 246-252, Feb. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.2.246>
2. Ku J, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4

inhibitors. Cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*; vol 151, p 65- 73, Mai 2019; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.008>

3. H Xingyun, Wan H, Wu B. Cost-Effectiveness of Canagliflozin Versus Dapagliflozin Added to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes in China. Control case study. *Front. Pharmacol*; May 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00480>

4. Chin KL, Asenso RO, Hird TR, Magliano DJ, Zoungas S. Cost-effectiveness of first line versus delayed use of combination dapagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. Control case study. *Scientific Reports*; vol 9, no: 3256, Mar 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40191-8>

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. Relatório de recomendação. CONITEC; dez. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.pdf

6. Feng M, L Haihong, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*; 98(30): e16575, Jul 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000016575>

7. Huang F, Zhao Y, Wang Q, Hillebrands JL, Born JVD, Ji L, et al. Dapagliflozin Attenuates Renal Tubulointerstitial Fibrosis Associated With Type 1 Diabetes by Regulating STAT1/TGFβ1 Signaling. Randomized clinical trial. *Front. Endocrinol*; Jul 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00441>

8. Kalumpiu J. Dapagliflozin: manfaat dan risiko pada diabetes melitus tipe 2. Review Article. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*; vol 2, no: 2, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2019.v2.i2>

9. Feng M, L Haihong, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*; 98(30): e16575, Jul 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000016575>

10. Sun Q, Tang Y, Zhang M. Effect of Dapagliflozin on Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes. Randomized clinical trial. *American Diabetes Association*; vol 68, Supplement 1, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db19-1195-P>

11. Vijay V, KP Singh. Use of Dapagliflozin in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Evidence Study in Indian Patients. Control case study. *Diabetes Technology & Therapeutics*; vol. 21, NO. 8, Jul 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0052>

12. Kong SH, Koo BK, Moon MK. Effects of Dapagliflozin on Endothelial function, Renal Injury Markers, and Glycemic Control in Drug- Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Randomized clinical trial. *Diabetes and Metabolism Journal*; 43 (5): 711-717, Mar 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0208>

13. Lim S, Cherney D. Effect of Dapagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Vascular Function in Patients with Type 2 Diabetes Compared with Gliclazide. Cohort study. *American Diabetes Association*; vol 68, Supplement 1, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db19-7-OR>

14. Brommel EJ, Muskiet MA, Baar JV, Kramer MH, Nieuwdorp M, Jolles JA, et al. ADA

Presidents' Select Abstract: Dapagliflozin Reduces Measured GFR by Reducing Renal Efferent Arteriolar Resistance in Type 2 Diabetes. Randomized clinical trial. American Diabetes Association; vol 68, Supplement 1, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db19-243-OR>

15. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojina T, Lijima T, Murohisa T, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism: A Journal of Pharmacology and Therapeutics*; vol 21, p 285-292, Fev 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.13520>

16. Bailey CJ, Prado S, Wei C, Reyner D, Saraiva G. Durability of glycaemic control with dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, compared with saxagliptin, a DPP4 inhibitor, in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. Randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism: A Journal of Pharmacology and Therapeutics*; vol 21, p 2564- 2569, Jul 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.13841>

17. Rasku AL, Honka MJ, Kullberg J, Mononem N, Lehtimäki T, Saltevo J. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. Randomized clinical trial. *Diabetes Care*; 42(5): 931-937, Mai 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc18-1569>

18. Vilsboll T, Ekholm E, Johnsson E, Dronamraju N, Jabbour S, Lind M. Dapagliflozin Plus Saxagliptin Add-on Therapy Compared with Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Poorly Controlled by Metformin with or Without Sulfonylurea Therapy. Randomized clinical trial. *Diabetes Care*; Issue 11, vol 42, Aug 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc18-1988>

19. Toto RD, Goldenberg R, Cherton GM, Cain V, Stefansson BV, Sjöström D, et al. Correction of hypomagnesemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications*; issue 10, vol 33, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.06.007>

20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Randomized clinical trial. *New England Journal of Medicine*; 380: 347-357, Jan 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

HIPOTIREOIDISMO NA GESTAÇÃO

HYPOTHYROIDISM DURING PREGNANCY

Guilherme C. Neves¹; Margarete D. Ribeiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Hipotireoidismo; gestação; revisão.

Keywords: *hypothyroidism; pregnancy; review.*

RESUMO

Introdução: As alterações endócrinas e hemodinâmicas da gravidez podem ser encaradas como estresse fisiológico para diferentes sistemas orgânicos. Isso é marcante na tireoide, onde o efeito da gravidez é uma demanda aumentada nas funções da glândula. Os hormônios tireoidianos são fatores fundamentais para o desenvolvimento fetal e quadros de hipotireoidismo na gestação estão relacionados a repercussões fetais e obstétricas. Durante a gestação há um aumento fisiológico na demanda tireoidiana e isso leva a muitos quadros subclínicos se manifestarem. **Objetivo:** Revisar a abordagem do hipotireoidismo na gestação e os efeitos sobre o desenvolvimento fetal. **Métodos:** Realizada uma busca de artigos na base indexadora MedLine usando os descritores “Hypotireoidism” e “pregnancy” obtendo um total de 11248 artigos e após aplicação de critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 21 artigos. **Resultados:** Após a leitura dos artigos selecionados percebe-se que a tendência atual é a definição de valores limítrofes de TSH para o diagnóstico de hipotireoidismo seja feita com base em estudos populacionais locais devido a grande variação do percentil dos valores de TSH entre variadas populações. Outra observação importante é a valorização cada vez maior sobre o cuidado e manejo de gestantes eutireoidianas portadoras de autoanticorpos tireoidianos. **Discussão:** As repercussões fetais e obstétricas do hipotireoidismo na gestação são relacionadas com retardo no desenvolvimento verbal e aumento do risco de retardo cognitivo não verbal em crianças. ploidramnia, hiperemese gravídica, diabetes mellitus gestacional, descolamento prematuro de placenta, má formação fetal, encefalopatia perinatal, síndrome do desconforto respiratório aguda. Dessa forma o manejo adequado desse grupo de pacientes é primordial e o Guideline da American Thyroid Association (ATA) traz níveis de recomendações diferentes que guiam a prática médica de forma mais segura. **Conclusão:** As preconizações da ATA se mostram atuais

¹ Acadêmico do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

² Professora do Centro Universitário Serra dos Órgãos

e convergem com as informações encontradas nos artigos indexados. Mas ainda existe a necessidade de uma maior produção de ensaios clínicos locais para uma melhor abordagem desse grupo de pacientes.

ABSTRACT

Background: Endocrine and hemodynamic changes in pregnancy represent physiological stress for different organ systems. This is striking in the thyroid, where the effect of pregnancy increases the demand of the functions of the gland. Thyroid hormones are fundamental factors for fetal development and hypothyroidism in pregnancy is related to fetal and obstetric repercussions. During pregnancy there is a physiological increase in thyroid demand, and this leads to the manifestation of many subclinical conditions. **Objectives:** To review the approach to hypothyroidism in pregnancy and the effects on fetal development. **Methods:** A search for articles was carried out on the MEDLINE database using the descriptors “hypothyroidism” and “pregnancy”, obtaining a total of 11,248 articles and after applying inclusion and exclusion criteria, 21 articles were selected. **Results:** After reading the selected articles, it is clear that the current trend is the definition of threshold values for thyroid stimulating hormone (TSH), for the diagnosis of hypothyroidism, is made based on local population studies due to the large variation in the percentage of TSH values between different populations. Another important observation is the increasing appreciation of the care and management of euthyroid pregnant women with thyroid autoantibodies. **Discussion:** The fetal and obstetric repercussions of hypothyroidism in pregnancy are related to delayed verbal development and increased risk of non-verbal cognitive retardation in children. polyhydramnios, hyperemesis gravidarum, gestational diabetes mellitus, placental abruption, fetal malformation, perinatal encephalopathy, acute respiratory distress syndrome. Thus, the proper management of this group of patients is crucial and the Guideline of the American Thyroid Association (ATA) brings different levels of recommendations that guide medical practice in a safer way. **Conclusion:** ATA's recommendations are current and converge with the information found in the indexed articles. But there is still a need for greater production of local clinical trials to better approach this group of patients.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios da tireóide são comuns durante a gravidez¹. A incidência e o tipo de disfunção tireoidiana variam com a idade, sendo em mulheres em idade fértil predominantemente de origem autoimune.^{1,2} A tireoidite de Hashimoto é uma das

principais doenças autoimunes da tireóide responsáveis pela hipofunção desta glândula.¹ Anticorpos contra a enzima tireoperoxidase (Anti-TPO) e tireoglobulina (Anti-Tg) destroem o tecido tireoidiano, levando ao hipotireoidismo.¹

As alterações endócrinas e hemodinâmicas da gravidez podem ser encaradas como um "teste de estresse" fisiológico para diferentes sistemas orgânicos. Isso é marcante na tireoide, onde o efeito da gravidez é uma demanda aumentada nas funções da glândula. A gravidez leva a um aumento da triiodotironina total (T3T) e da tetraiodotironina total (T4T) e estimulação da tireoide por gonadotrofina coriônica hormônio humano (β -hCG) devido à sua imitação molecular com hormônio estimulante da tireoide (TSH). Além disso, uma hiperfiltração fisiológica nos rins aumenta a excreção renal de iodo, o que significa que os requisitos desta substância são os mais altos na gravidez.^{3,4}

Os hormônios tireoidianos são fatores fundamentais para o desenvolvimento inicial do cérebro. O desenvolvimento cerebral é um processo complexo que já é iniciado no início da gravidez e continua após o nascimento.¹ Uma tireoide fetal começa a aumentar sua própria produção de hormônios gradualmente a partir do segundo trimestre de gestação. Isso significa que, na primeira metade da gravidez, o feto é dependente de hormônios da tireoide da mãe.⁵

Evidências de estudos experimentais em ratos e humanos mostram déficits físicos e mentais importantes em crianças nascidas de mães com hipotireoidismo grave enfatizando a importância do controle da função tireoidiana materna na gravidez.⁵

Crianças nascidas de mães com hipotireoidismo não tratadas durante uma gestação tiveram um coeficiente de inteligência (QI) mais baixo quando comparadas com filhos de mães que fizeram o tratamento. Adicionalmente, quando o hipotireoidismo é diagnosticado e tratado durante a gravidez, o QI das crianças é, na média, o mesmo das nascidas de mães que tiveram uma gestação fisiológica sem intercorrências.⁶ Níveis maternos baixos de tetraiodotironina livre durante a gestação se associam com déficit psicomotor nas crianças durante a infância.⁵

Receptores de hormônios da tireoide estão presentes no cérebro fetal desde as primeiras semanas de gravidez, e estudos experimentais demonstraram que um fornecimento anormal de hormônios da tireoide durante o desenvolvimento cerebral causa defeitos na proliferação e diferenciação celular, sinaptogênese e mielinização, bem como alterações no ambiente neuroquímico.⁶

A American Thyroid Association (ATA) publicou em 2017 uma segunda edição da

diretriz sobre o manejo das disfunções tireoidianas durante uma gestação.³ Um grande tema em debate diz respeito aos valores de referência para o diagnóstico de hipotireoidismo na gestação. Na primeira edição, de 2011, o valor de TSH para o diagnóstico era de 2,5 mU / L no primeiro trimestre e 3,0 mU / L a partir do segundo trimestre.³

Os níveis de TSH variam muito entre diferentes populações. As novas diretrizes do ATA recomendam o uso de faixas de referência de TSH baseada em estudos específicos de avaliação da população local, levando em conta os trimestres da gestação. Quando as avaliações locais não estão disponíveis, a diretriz recomenda que a faixa de referência mais baixa de TSH seja reduzida em aproximadamente 0,4 mU / L, enquanto a faixa de referência superior deve ser reduzida em aproximadamente 0,5 mU / L no primeiro trimestre de gravidez, a partir da referência de valores usados para mulheres não grávidas^{3,7}.

OBJETIVOS

Primário

Revisar a abordagem do hipotireoidismo na gestação e os efeitos sobre o desenvolvimento fetal.

Secundário

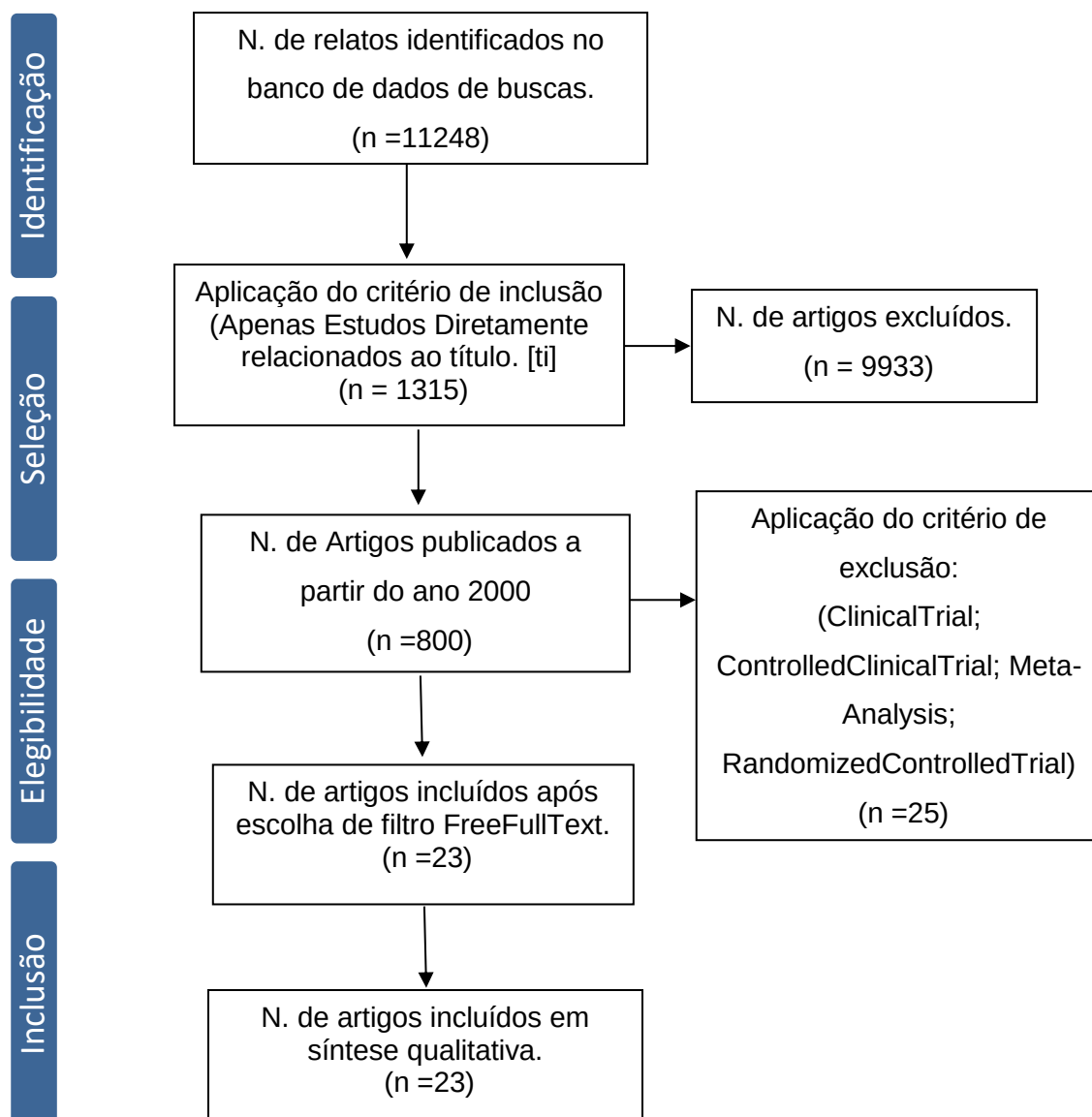
Discutir as novas recomendações do guideline da American Thyroid Association publicado em 2017.

MÉTODOS

Foram analisados ensaios clínicos controlados e randomizados publicados originalmente em inglês, nos últimos 20 anos, em humanos, tendo como referência a base de dados National Library of Medicine (MEDLINE). Foram excluídos estudos com métodos pouco claros ou mal descritos. A busca pelos descritores e termos utilizados foi efetuada mediante consulta ao DeCS com intuito de buscar correspondência dos descritores na língua inglesa e suas variáveis foram encontradas no Medicine Subject Headings (MeSh), através do portal U. S. National Library of Medicine (NLM) e os descritores utilizados foram: (Thyroid OR Hipotireoidism OR “Thyroid-Stimulating Hormone Deficiency” OR “TSH Deficiency”) AND (Gestation OR Pregnancy)

Inicialmente, foram encontrados 11248 estudos e ao associa-los diretamente ao tema encontrou-se 1315 e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados apenas 58 artigos, desses artigos foram analisados seus resumos

identificando 21 artigos qualificados para fazer parte do escopo e análise final. A escala PRISMA foi utilizada no intuito de melhorar o relato desta revisão.



RESULTADOS

Elevações séricas de TSH durante a gestação devem, idealmente, se basear em estudos populacionais locais com atenção para os diferentes trimestres da gravidez e levando em consideração a ingestão de iodo pela dieta e a presença, ou ausência, de anticorpos anti-TPO. O valor de TSH acima do limite de referência deve ser utilizado para diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo na gestação independente dos valores de tetraiodotironina (T4). Portanto, durante a gravidez o hipotireoidismo é definido pelo aumento, isolado ou não, da concentração sérica do TSH(3). O hipotireoidismo subclínico é caracterizado pelo aumento de TSH e valores de T4 Livre (T4L) normais.⁷

Como mencionado anteriormente, estudos locais devem ser usados para a

determinação dos valores de TSH considerados normais para determinada população. Porém, como nem sempre é possível ter acesso a esses dados, a ATA(2017) recomenda que a faixa de referência mais baixa de TSH seja reduzida em aproximadamente 0,4 mU/L, enquanto a faixa de referência superior deve ser reduzida em aproximadamente 0,5 mU/L no primeiro trimestre de gravidez, a partir da referência dos valores usados para mulheres não grávidas.^{3,7}

Silva de Moraes, et. al. (2018) concluíram que o limite superior de TSH em uma determinada população no estado do Rio de Janeiro foi acima de 2,6 mU/L e, quando excluídas deficiência de iodo, pela excreção urinária de iodo, e anti-TPO negativo, o limite superior de TSH foi compatível com o recomendado pelo guideline da ATA(2017): aproximadamente 3,6 mU/L.⁷

A gravidez normal está associada a um aumento da função renal e excreção de iodo, aumento das proteínas de ligação da tiroxina, aumento da produção de hormônios tireoidianos, além dos efeitos estimulantes do hCG sobre a tireoide.^{3,4,8} A tireoide saudável consegue se adaptar a essas mudanças no metabolismo hormonal dentro da própria glândula, captação de iodo e regulação do eixo hipotálmo-hipófise-tireoide.⁸

Após a concepção, a circulação de globulina ligadora de tiroxina (TBO) e tetraiodotironina total (T4T) aumentam a partir da sétima semana, atingindo um pico aproximadamente na décima sétima semana. Esses níveis se mantêm elevados até a o final da gestação. Durante o primeiro trimestre, o hCG materno atua diretamente na tireoide materna aumentando a produção hormonal e diminuindo a liberação de TSH pela hipófise. Portanto, é esperado que mulheres grávidas tenham uma diminuição fisiológica da concentração de TSH sérica.³

Unuane D, et. al. (2013) encontrou o anticorpo anti-TPO e o anticorpo anti-TG em 8% das mulheres que buscavam tratamento para fertilidade, 5% apresentavam anti-TG isolado e 4% anti-TPO isolado. As mulheres com anti-TG isolado apresentaram níveis séricos de TSH maior do que mulheres sem o auto anticorpo.^{3,9}

Mulheres eutireoidianas, mas com presença de autoanticorpos podem desenvolver hipotireoidismo pela capacidade comprometida de tireoide em responder ao aumento da demanda gerada pela gestação.³

Glinoeir, et al. (1994) realizou um estudo com 87 mulheres eutireoidianas positivas para anti-TPO, anti-TG ou ambos. Os autores encontraram que 20% das mulheres desenvolveram aumento do TSH (> 4,0 mU/L) durante a gestação apesar dos valores normais pré-gravídicos.¹⁰ Em 2006, Negro et. al encontrou valores similares a

Glinoe, et. al. (1994). Mulheres positivas para o anticorpo anti-TPO saltaram de níveis normais de TSH para concentrações acima de 3,6 mU/L, sendo que 19% das mulheres apresentavam níveis anormais de TSH durante o parto.^{3,11} É recomendado, portanto, que mulheres com testes positivos para autoanticorpos tireoidianos tenham seus níveis de TSH acompanhados mensalmente durante a gestação.³

Os impactos da deficiência de hormônios tireoidianos geram problemas maternos e fetais. Uma meta-análise incluindo 359 estudos, realizada em 2018, encontrou que as principais complicações maternas relacionadas com o hipotireoidismo foram hipertensão arterial gestacional (22%) e pré-eclâmpsia (17%). Em relação ao feto, 50% dos estudos incluídos nesta meta-análise reportaram aborto, morte fetal intraútero, baixo peso ao nascer e crescimento intrauterino restrito como as principais complicações fetais durante a gestação.¹² Gestantes com altos níveis de TSH durante a gravidez foram relacionadas com maior incidência de aborto e parto prematuro do que a população geral.¹³

Crianças filhas de mães com hipotireoidismo não tratado durante a gestação apresentaram redução na sensibilidade de contraste visual.¹² O hipotireoidismo gestacional não controlado também foi relacionado com retardo no desenvolvimento verbal e aumento do risco de retardo cognitivo não verbal em crianças.¹⁴ Outras complicações menos citadas incluem: Polidramnia, hiperêmese gravídica, diabetes mellitus gestacional, descolamento prematuro de placenta, má formação fetal, encefalopatia perinatal, síndrome do desconforto respiratório aguda, entre outras.¹²

Como mencionado, o hipotireoidismo na gestação é capaz de trazer inúmeras complicações maternas e fetais. Portanto, toda gestante diagnosticada com hipotireoidismo deve ser tratada. O tratamento recomendado é feito com suplementação de T4L por via oral. A ATA, em seu último guideline recomenda que o objetivo terapêutico é manter níveis de TSH o mais próximo possível do limite inferior do valor de referência. Quando dados de estudos locais sobre a variação de TSH em determinada população estiverem disponíveis, estes devem ser usados para guiar a terapia. Quando não houver tais informações, a ATA recomenda manter níveis de TSH maternos inferiores a 2,5 mU/L.³

Outro grupo de pacientes são aquelas que apresentam autoanticorpos tireoidianos anti-TPO e anti-TG, mas apresentam níveis de TSH e T4L normais. Em outras palavras, não possuem doença tireoidiana. No entanto, pacientes positivos para anticorpos tireoidianos (anti-TPO, anti-TG ou ambos) demonstraram um risco duas vezes

maior para aborto (17% vs. 8,4%, $p = 0,01$)³. Chen L, et al. encontrou um OddsRatio (OR) de 2.31 para esta mesma relação [95% IC 1.90–2.82].¹⁵ Os autores, porém, observam que as mulheres com anticorpos antitireoidianos positivos nas amostras tinham uma idade mais avançada e níveis de TSH acima do que as mulheres negativas para os autoanticorpos.¹⁵ Outra meta-análise encontrou um aumento na taxa de aborto entre mulheres com resultado positivo para os autoanticorpos com OR 3.90 para estudos de coorte [IC95% 2,48-6,12] ou OR 1.80 para o caso estudos de caso controle [IC95% 1,25–2,60]).¹⁶

DISCUSSÃO

Apesar de uma relação clara entre anticorpos antitireoidianos e o aborto espontâneo ter sido encontrada, ela não prova a causalidade entre as duas condições e ainda, os possíveis mecanismos envolvidos são totalmente desconhecidos.^{3,15,16} Algumas hipóteses foram formuladas como uma suposta reação cruzada entre estes hormônios com receptores de hCG da zona pelúcida ou aumento de citocina endometriais em mulheres portadoras de autoimunidade tireoidiana.³

Um ponto de discussão aqui é se a terapia com T4L nessas mulheres seria benéfica com o intuito de diminuir o risco de aborto espontâneo. Negro et. al. (2006) realizaram um ensaio clínico randomizado em mulheres eutireoidianas positivas para anti-TPO com T4L abaixo dos valores de referência.¹¹ Os pesquisadores encontraram uma diminuição da taxa de abortos no grupo tratado com T4L (3,5% contra 13,8% $p < 0.05$).¹¹ Porém, a terapia com T4L foi iniciado após a décima semana de gestação e sete dos oito casos de aborto no grupo não tratado aconteceram antes da décima semana gestacional completa, colocando em dúvida se a administração da levotiroxina é realmente eficaz.³ Por outro lado, em um estudo retrospectivo, analisou-se o resultado de 65 mulheres positivas para anti-TPO com valores séricos normais de TSH, e destas, 34 mulheres receberam 50 microgramas de T4L diariamente a partir da décima semana de gestação. No grupo tratado não houve um caso de aborto espontâneo, contra 5 no grupo que não recebeu o T4L. Esses dados corroboram os achados de Negro, et al. e do guideline, que associa uma taxa de aborto significativamente maior em mulheres com concentrações de TSH entre 2,5 e 5,0 mU / L em comparação com aquelas com concentrações de TSH abaixo de 2,5 mU / L (6,1% vs. 3,6%).

O selênio foi demonstrado capaz de reduzir os níveis de anti-TPO e anti-TG em mulheres não grávidas.³ Negro et. al mostrou que mulheres eutireoidianas com anti-TPO positivo tratadas com 200 microgramas de selênio tiveram os níveis do autoanticorpo

diminuído durante a gestação.¹¹ No entanto Mao J et. al. (2016) realizaram um ensaio clínico randomizado e não encontraram reduções dos níveis de anti-TPO em gestantes eutireoidianas tratadas com selênio.¹⁷ Somado aos dados conflitantes a suplementação com selênio parece aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2, o que faz concluir que o custo-benefício do selênio não compense seu uso.³

Para fins de discussão, os estudos sobre os impactos do hipotireoidismo subclínico podem ser divididos em três categorias. Impacto direto sobre a gestação levando a um aborto espontâneo, por exemplo, impactos perinatais como trabalho de parto prematuro ou pré-eclâmpsia e, por fim, impactos no desenvolvimento cognitivo pós-natal.³ Benhadi N, et. al. 2009 afirma em seu estudo coorte que mulheres com hipotireoidismo subclínico apresentam maior risco de aborto espontâneo, morte fetal intra-útero e morte neonatal.¹⁸ Um estudo retrospectivo mostrou que 202 mulheres que sofreram aborto apresentavam uma maior prevalência de níveis séricos de TSH acima do percentil 97,5 quando comparadas com outras 3590 gestações que ocorreram sem intercorrências.¹⁹

Muitos estudos tentam investigar a associação entre hipotireoidismo subclínico e eventos obstétricos desfavoráveis. Uma meta-análise recente encontrou um risco aumentado nessas gestantes para aborto espontâneo, descolamento prematuro de placenta e trabalho de parto prematuro. Porém, os próprios autores ressaltam que vários parâmetros diferentes de TSH foram usados para definir o hipotireoidismo.²⁰ Outra crítica é que os eventos obstétricos desfavoráveis são mais frequentes quando o hipotireoidismo subclínico está acompanhando pela presença de anti-TPO, anti-TG ou ambos, o que nos faz questionar o real impacto da doença isolada.³

Estudos prospectivos realizados recentemente encontraram poucas evidências para concluir que o tratamento do hipotireoidismo subclínico alterou positivamente os déficits cognitivos nas crianças. Vale ressaltar que estes resultados não descartam o efeito benéfico da terapia com T4L nestes casos visto que esses estudos são de difícil realização e geralmente encontram uma amostra bastante heterogênea.³ Um estudo de caso-controle demonstrou um nível de QI de sete pontos menor de crianças nascidas de mães que desenvolveram hipotireoidismo subclínico durante a gestação e que não foram tratadas, quando comparados com crianças filhas de mães eutireoidianas.²¹ Estudos seguintes corroboraram esses achados.³

Por outro lado, um ensaio clínico randomizado comparou o efeito do tratamento do hipotireoidismo subclínico com T4L e placebo administrados a partir de 17 semanas

de gestação e o resultado encontrado foi que não houve diferença de QI, aos cinco anos de idade, entre o grupo tratado e o grupo controle.³ De forma similar aos estudos citados no parágrafo anterior, estudos subsequentes também não demonstraram nenhuma alteração de QI em filhos de mães com hipotireoidismo subclínico não tratadas.³

Apesar de nenhum estudo prospectivo e/ou ensaios clínicos terem sido feitos para comprovar os efeitos benéficos do tratamento com T4L em mulheres grávidas com hipotireoidismo sobre os desfechos obstétricos e sobre o feto, esses estudos seriam considerados antiéticos. Mesmo assim, existem evidências do benefício do tratamento clínico para essas mulheres durante a gestação.³

Negro et al demonstraram que em mulheres eutireoidianas positivas para o anti-TPO, os níveis de TSH saltaram de 1.7 mU/L (12^a semana) para 3,5 mU/L (termo) com 19% das mulheres estudadas apresentando níveis acima do valor de referência de TSH no momento do parto.¹¹ Estes achados apontam para o fato de que durante a gestação há um aumento fisiológico na demanda da glândula tireoide.³ A consequência disso é que mulheres positivas para anti-TPO constituem um grupo de risco elevado para desenvolver hipotireoidismo, tanto subclínico quanto manifesto, durante a gestação pela falta de capacidade da glândula em aumentar sua produção hormonal.³ No entanto, apesar das limitações dos estudos intervencionistas disponíveis sobre a terapia com LT4 nesse grupo subcl clinicamente hipotireoidiano, as recomendações do guideline sugerem um benefício do tratamento, especialmente no que se refere à redução do aborto em mulheres positivas para TPOAb. Portanto, parece razoável recomendar ou considerar o tratamento com LT4 para subgrupos específicos de mulheres grávidas com hipotireoidismo subclínico. A força de tais recomendações, no entanto, deve diferir dependendo do status do TPOAb, assim como a força das evidências que apoiam o tratamento para cada subgrupo. Essa recomendação também exige que todas as mulheres grávidas com uma concentração elevada de TSH também sejam avaliadas quanto ao status de TPOAb. Ao fazer a recomendação, a força-tarefa reconhece o risco muito baixo inerente ao início do tratamento com doses baixas de LT4.³

De maneira similar, pacientes que foram submetidas a hemitireoidectomia ou passaram por ablação tireoidiana por iodo radioativo e que apresentam função tireoidiana normal pré-gravídica também constituem grupo de risco para desenvolvimento de hipotireoidismo durante a gestação¹¹. Essas mulheres que apresentam risco aumentado para desenvolvimento de hipotireoidismo devem ser monitoradas com mais frequência do que as demais pacientes.³ A ATA, em seu último

guideline, recomenda que os níveis de TSH destas mulheres sejam avaliados, idealmente, de forma mensal até a metade da gestação e depois, pelo menos uma vez próximo da 30ª semana.³

A demanda de T4L varia durante a gestação e, junto com o TSH, o hCG placentário também é responsável pelo aumento da produção endógena de T4L.³ Em mulheres com hipotireoidismo pré-gestacional, a ação sinérgica do TSH com hCG, em regra, não são suficientes para oferecer a demanda aumentada de T4L.²² Nessas pacientes, mesmo quando tratadas, se a dose de T4L exógeno não for ajustada, o hipotireoidismo controlado pré-gestacional poderá se tornar manifesto já nas primeiras semanas de gestação.²²

Um ensaio clínico demonstrou que a partir da 4ª semana de gestação a demanda de T4L, exógeno ou endógeno, já começa a aumentar e, aumenta gradativamente até a 16ª-20ª semana de gestação, atingido e mantendo um platô até o termo.²³ Cerca de 50 a 85% das mulheres que utilizam T4L exógeno antes da gestação deverão ter suas doses ajustadas durante a gravidez.²⁴ O quanto ajustar vai depender da etiologia da disfunção tireoidiana. Em geral, pacientes que apresentam diminuição do tecido tireoidiano, como nas mulheres pós hemitireoidectomia, necessitam de ajustes maiores do que pacientes portadoras de doença de Hashimoto, por exemplo.²² Essas informações mostram que o ajuste na dose de T4L em mulheres previamente hipotireoidianas é necessário durante a gestação.³ Baseado nestes dados a ATA(2017) recomenda que as mulheres com hipotireoidismo pré-gestacional devem ter suas doses de T4L aumentadas em 20 a 30% assim que houver a suspeita ou confirmação da gestação. Os requisitos totais de T4 do corpo não são estáticos durante a gestação. Ao contrário disso, os dados demonstram que o pool total de T4 no corpo deve aumentar em aproximadamente 40% a 50% para manter um estado eutireoideo, o que segundo a ATA (2017), justifica as porcentagens aumentadas quando descoberto o estado gravídico.³

O aumento da demanda de T4L é, como já mencionado, fisiológico da gestação por si só e, após o trabalho de parto os níveis de T4L devem voltar ao estado pré-gravídico e os níveis de TSH sérico devem ser avaliados dentro de aproximadamente 6 semanas.²⁵ Em mulheres eutireoidianas que desenvolveram hipotireoidismo subclínico, o suplemento de T4L exógeno pode ser interrompido logo após o parto e os níveis de TSH devem ser reavaliados em 6 semanas.³

Apesar de o hipotireoidismo não tratado, ou parcialmente tratado, poder levar a

maus desfechos obstétricos e pediátricos, nenhum dado sugere que quando adequadamente tratado, o hipotireoidismo aumenta o risco de qualquer complicação.³ Desta forma, não há nenhum indicativo que sustente ou sugira a indicação de qualquer investigação adicional com exames complementares ou outros métodos de tratamento fora os citados neste trabalho.³ O mesmo vale para o feto. Não é recomendado a realização de ultrassonografia seriada, testes pré-natais ou coletas de sangue umbilical em mulheres adequadamente tratadas a não ser, claro, que exista outra indicação para os procedimentos citados, como em casos de mulheres com doença de Graves tratadas efetivamente com ablação ou ressecção cirúrgica, que necessitam de monitoramento do anticorpo receptor TSH (TRAb). Além disso, segundo a ATA (2017), o aumento da necessidade de doses de LT4 durante a gestação é uma função da própria gravidez. Portanto, após o parto, a dose materna de LT4 deve ser reduzida para os níveis de pré-gravidez e um TSH sérico avaliado 6 semanas depois.³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As preconizações da ATA se mostram atuais e convergem com as informações encontradas nos artigos indexados. Entretanto uma das recomendações do guideline é que os valores de referência de TSH para diagnóstico de hipotireoidismo na gravidez devem ser determinados a partir de estudos realizados com a população local para evitar viés de característica idiossincrática de determinadas populações, dessa forma, mais estudos locais brasileiros, levando-se em conta cada trimestre da gestação, devem ser feitos para que haja a determinação desses valores e então o diagnóstico seja feito de maneira mais acurada dentro da nossa população, consequentemente evitando iatrogenias.

Após a leitura dos artigos fica clara que o hipotireoidismo durante a gestação pode levar a complicações catastróficas potencialmente fatais tanto para a mãe quanto para o feto. Portanto, é evidente e unânime entre os artigos selecionados e as recomendações do guideline a conclusão de que a doença deve ser pesquisada e tratada adequadamente, considerando administração de T4L de forma individualizada, logo no início da gestação, o que é indicado no guideline como uma recomendação forte de evidencia de qualidade elevada.

Em relação ao hipotireoidismo subclínico os estudos demonstraram que há uma relação clara com maus desfechos obstétricos e comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor em filhos de mães não tratadas. Nesses casos, a recomendação é que os autoanticorpos anti-TPO apresentam um papel fundamental na abordagem e deve

sempre ser pesquisado para guiar a terapia. Em mulheres adequadamente tratadas nenhuma investigação ou procedimento adicional é recomendado tanto para fins obstétricos quanto para fins pediátricos.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Andersen SL. Frequency and outcomes of maternal thyroid function abnormalities in early pregnancy. *Scand J ClinLab Invest*. 2019; 79 (1-2): 99-107.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10):1343-1421.
3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3):315-389.
4. Wiles K. Management for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Drug Ther Bull*. 2019; 57(2):22-26.
5. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or maternal hypothyroxinemia? *J ClinEndocrinolMetab*. 2000; 85(11):3975-87.
6. Andersen SL, Carle A, Karmisholt J, et al. Mechanisms in endocrinology: neuro developmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: evidence of fetal programming? *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(1):R27-R36.
7. Morais NAOES, Assis ASA, Corcino CM, et al. Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *ArchEndocrinolMetab*. 2018; 62(4):386-391.
8. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997; 18(3):404-33.
9. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid auto immunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid*. 2013; 23(8):1022-8.
10. Glinioer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J ClinEndocrinolMetab*. 1994; 79(1):197-204.
11. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J ClinEndocrinolMetab*. 2006; 91(7):2587-91.
12. Shinohara DR, Santos TDS, de Carvalho HC, et al. Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review. *ObstetGynecolSurv*. 2018; 73(4):219-230.
13. Hirsch D, Levy S, Nadler V, et al. Pregnancy outcomes in women with severe

hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(3):313-20.

14. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010; 95(9):4227-34.

15. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2011; 74(4):513-9.

16. Than garatinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid auto antibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011; 342:d2616.

17. Mao J, Pop VJ, Bath SC, et al. Effectoflow-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr*. 2016; 55(1):55-61.

18. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(6):985-91.

19. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, et al. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid*. 2010; 20(9):989-93.

20. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinemia and euthyroid TPO anti body positivity preconception and in pregnancy. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2015; 82(3):313-26.

21. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999; 341(8):549-55.

22. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004; 351(3):241-9.

23. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010; 95(7):3234-41.

24. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, et al. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1990; 323(2):91-6.

25. Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, et al. Increased post partum thyroxinere placement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2010; 20(8):901-8.

PRINCIPAIS TIPOS DE COLA CIRÚRGICA UTILIZADAS NAS ÁREAS MÉDICAS

MAIN TYPES OF SURGICAL GLUE AND WHERE THEY ARE MOST USED IN MEDICAL AREAS

Fernanda Scelza Gianotti¹, Flavio Morgado²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Cianoacrilato; cola de fibrina.

Keywords: Cyanoacrylate; "fibrin glue".

RESUMO

Introdução: A cola cirúrgica é de uma substância líquida adesiva que ao ser aplicada muda a sua consistência. Existem várias classes de adesivos teciduais. As principais classes estudadas são: colas de cianoacrilato e cola de fibrina. Dentre suas principais funções podemos destacar a de: hemostasia, fechamento de feridas ou reparo de fístula;

Objetivo: Citar as principais áreas onde a cola cirúrgica vem sendo utilizada e elucidar algumas vantagens do seu uso; **Métodos:** Pesquisa bibliográfica na PUBMED com as palavras-chave "cyanoacrylate or "fibrin glue"" aplicando os filtros Review e Humans para artigos publicados nos últimos 10 anos. Como critério de inclusão, efetuou-se a leitura dos resumos dos artigos, selecionando os dezesseis estudos mais relevantes; Após aplicar os critérios de inclusão fizeram parte dessa revisão sistemática; **Discussão:** Essas colas cirúrgicas estão sendo amplamente usadas em vários campos cirúrgicos, pela sua eficácia, excelente tolerabilidade local e relativa falta de efeitos adversos e contra-indicações. Suas propriedades adesivas e hemostáticas foram demonstradas em vários estudos experimentais e ensaios clínicos. E dentre as várias áreas da medicina podemos citar: ginecologia, gastroenterologia, neurocirurgia, ortopedia, cirurgia plástica, dermatologia, urologia, cirurgia vascular, cardíaca, torácica, otorrinolaringologia e no ramo da cirurgia geral; **Conclusão:** Embora a cola seja mais cara do que as suturas, os custos totais dos dois procedimentos não mudaram significativamente. O custo da cola pode ser equilibrado contra um menor tempo de operação, menor tempo para retornar às atividades diárias e potencialmente reduzida convalescença, devido à menor dor pós-operatória precoce. Por isso, que está sendo tão utilizada e descrita com uma das melhores alternativas.

¹ Acadêmica do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO

² Professor e orientador do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

ABSTRACT

Background: Surgical glue is a liquid adhesive that, when applied, alters its consistency. There are several classes of tissue adhesives. The main classes studied are: cyanoacrylate glues and fibrin glue. Among its main functions we can highlight hemostasis, wound closure or repair of fistulas. **Objectives:** Name the major areas that surgical glue is being applied and define some advantages of its use. **Methods:** Bibliographic search in PubMed with the keywords "cyanoacrylate" or "fibrin glue" applying the Review and Human filters to articles published in the last 10 years. As inclusion criteria, the abstracts of the articles were read, selecting the sixteen most relevant studies. After applying the inclusion criteria, they were part of this systematic review. **Discussion:** These surgical glues are being widely used in various surgical fields for their efficacy, excellent local tolerability and relative absence of adverse effects and contraindications. Its adhesive and hemostatic properties have been demonstrated in several experimental studies and clinical trials. And among the various areas of medicine we can mention gynecology, gastroenterology, neurosurgery, orthopedics, plastic surgery, dermatology, urology, vascular, cardiac, thoracic, otorhinolaryngology and general surgery; **Conclusion:** Although glue is more expensive than sutures, the total costs of both procedures have not changed significantly. The cost of glue can be balanced with the shortest operating time, shortest time to return to daily activities and less postoperative pain. That is why it is being used and described as one of the best alternatives.

INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, o reparo de lesões e os cortes necessários em todas as cirurgias são fechados com os fios de sutura, os populares pontos, mas existem alternativas como a cola cirúrgica, sobre a qual tem se falado bastante.¹

A cola cirúrgica é uma substância líquida adesiva que ao ser aplicada muda a sua consistência.¹ E com isso, tem se apresentado como uma alternativa "mais simples" aos fios de sutura.¹

As colas cirúrgicas são compostos que na atualidade estão sendo usados com inúmeras finalidades.¹ Nas literaturas, o uso generalizado destes em procedimentos em várias áreas da medicina já se é comprovado como algo benéfico e otimizador de tempo.¹ Seu uso foi constatado principalmente em áreas como a da ginecologia, gastroenterologia, neurocirurgia, ortopedia, cirurgia plástica, oftalmologia, dermatologia, urologia e cirurgia vascular e cardíaca.¹

Existem várias classes de adesivos teciduais.² As principais classes estudadas são: colas de cianoacrilato e cola de fibrina.² Dentre suas principais funções podemos destacar a de: hemostasia, fechamento de feridas ou reparo de fístula.²

Os cianoacrilatos são uma classe de colas sintéticas que se solidificam rapidamente em contato com bases fracas, como água e sangue. São usadas principalmente para controle endoscópico de sangramento de varizes gástricas e menos comumente para hemostasia de outras lesões hemorrágicas. Eles também são usados para o fechamento de fístulas e vazamentos anastomóticos.²

A cola de fibrina é um produto derivado do sangue que consiste em dois componentes biológicos: fibrinogênio e trombina.³ Quando os componentes são misturados e o fibrinogênio é ativado pela trombina, uma rede de fibrina adesiva.³ Ela é amplamente utilizada em cirurgias abdominais para fechar a ferida e o trato fistuloso, reduzir vazamentos e sangramentos, promover a cicatrização de feridas e prevenir a adesão.³

Os custos do tratamento dependem do volume e da marca, embora os custos do tratamento sejam tipicamente baixos.²

OBJETIVO

Citar as principais áreas onde a cola cirúrgica vem sendo utilizada e elucidar algumas vantagens do seu uso.

MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica na PUBMED com as palavras-chave “cyanoacrylate or “fibrin glue”” aplicando os filtros Review e Humans para artigos (publicados nos últimos 10 anos publicados entre junho de 2009 e setembro de 2019). Foram encontrados 266 artigos, os quais foram submetidos à leitura de seus títulos e resumos, descartando-se os muito similares, selecionando-se 16 artigos mais relevantes, cuja importância está descrita no quadro sinóptico abaixo.

Quadro Sinóptico da relevância dos artigos selecionados para esta revisão.

Ano	Autor	Título	Relevância
2019	Borie et al	Oral Applications of Cyanoacrylate Adhesives: A Literature Review.	Fala sobre as principais indicações no geral, com ênfase no uso da cola em odontologia, em cirurgia estética e na preferência do uso em crianças.
2019	Radak D et al	Cyanoacrylate Embolization: A Novelty in the Field of Varicose Veins Surgery.	Correlaciona o tempo, os benefícios do não uso da anestesia em cirurgias de varizes.

2018	Drovandi L et al	Fibrin glue pleurodesis for pneumothorax in extremely preterm infants: a case report and literature review.	Uso na pleurodose.
2017	Lan A et al	Efficacy of fibrin glue versus sutures for attaching conjunctival autografts in pterygium surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of evidence.	Uso na fixação do autoenxerto conjuntiva, na cirurgia de pterígio.
2017	Lund J et al	Fibrin glue for pilonidal sinus disease.	Uso na doença sinusal pilonidal.
2016	Romano V et al	Fibrin glue versus sutures for conjunctival autografting in primary pterygium surgery.	Uso em cirurgias oftalmológicas como: Catarata, glaucoma, pterígio e transplante conjuntival.
2016	Eyth CP et al	Cyanoacrylate Burn Injuries: Two Unusual Cases and a Review of the Literature.	Uso no tratamento de malformações arteriovenoso pancreático.
2015	Randi BA et al	Recurrent bacteremia after injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for treatment of bleeding gastric varices: a case report and review of the literature.	Uso no tratamento do sangramento causado pelas varizes gástricas.
2015	Yang YL et al	Common bile duct injury by fibrin glue: report of a rare complication.	Uso em cirurgias abdominais como por exemplo para fechar feridas, tratamento de trato fistuloso e para a ressecção hepática.
2014	Liu H et al	A meta-analysis examining the use of fibrin glue mesh fixation versus suture mesh fixation in open inguinal hernia repair.	Uso no campo cirúrgico em geral, dando ênfase na hernioplastia inguinal.
2014	Piérard GE et al	Cyanoacrylate skin surface stripping and the 3S-Biokit advent in tropical dermatology: a look from Liège.	Método alternativo às biópsias convencionais e da citologia de exsudatos, impressões digitais e raspados.
2014	Tatsuta T et al	A successful case of transcatheter arterial embolization with n-butyl-2-cyanoacrylate for pancreatic arteriovenous malformation.	Uso no tratamento de malformações arteriovenoso pancreático.
2013	Sajid MSet al	Fibrin glue instillation under skin flaps to prevent seroma-related morbidity following breast and axillary surgery.	Uso no fechamento de qualquer vaso pequeno, incluindo vasos linfáticos. Correlaciona com a incidência de seromas.
2013	ASGE Technology Committee et al	Tissue adhesives: cyanoacrylate glue and fibrin sealant.	Diferencia as colas quanto as suas composições e indicações.
2013	Rana Met al	A brief review of techniques used to seal corneal perforation using cyanoacrylate tissue adhesive.	Uso no tratamento de perfuração da córnea.
2012	Kaul A et al	Staple versus fibrin glue fixation in laparoscopic total extraperitoneal repair of inguinal hernia: a systematic review and meta-analysis	No uso do tratamento cirúrgico da hérnia inguinal

DISCUSSÃO

Cola de Fibrina

A cola de fibrina é um agente biológico biodegradável e absorvível.³ A fibrina é um componente do sangue que é formada por fibrinogênio mais a trombina.³ Ambos são produzidos durante o processo de coagulação do sangue.⁴

Durante esse processo, vai ocorrer uma combinação entre o fibrinogênio e a trombina, sob a presença do fator XIII e do cloreto de cálcio.⁵ Quando estes são misturados e o fibrinogênio é ativado pela trombina, uma rede de fibrina adesiva é formada em 30 segundos.³ Esta rede vai ser responsável por reduzir o espaço morto entre os tecidos e promover a cicatrização sem a necessidade de realizar procedimentos mais invasivos e isto acaba evitando complicações associadas à cicatrização da ferida e, assim, permitir um retorno mais rápido às atividades normais.⁴

A proliferação capilar e de fibroblastos aparece em torno da periferia e dentro da ferida em 3 dias, o polímero de fibrina desaparece após 7 dias e a ferida é considerada completamente curada.⁶ Ou seja, em poucos dias, os dois componentes da cola de fibrina são digeridos, mas, entretanto, uma forte rede foi formada.³

Por conta disso, ela pode ser usada para fechar feridas e trajetos fistulosos, reduzindo vazamentos e sangramentos, promovendo a cicatrização de feridas e prevenindo a adesão.⁶ E poderá ser amplamente utilizado em cirurgia.⁶

Além das indicações clássicas no rótulo da cola de fibrina em adultos como: hemostasia, selamento colônico e implante de enxerto de pele, nas novas utilizações clínicas e experimentais recentes incluem fixação de tecido ou malha, fechamento de fístula, vedação linfática, prevenção de adesão, administração de drogas e engenharia de tecidos.⁷

➤ Principais indicações da cola de fibrina

Acredita-se que por meio desta cola, haja o fechamento de qualquer vaso pequeno, incluindo vasos linfáticos que são pequenos demais para o fechamento cirúrgico convencional, reduzindo, assim, a formação/incidência de seroma e morbidades relacionadas.⁵

Vários estudos relatam o uso de colas de fibrina em áreas como: neurocirurgia, otorrinolaringologia, cirurgia cardiotorácica e ginecologia. A lista abaixo enumera alguns dos casos mais significativos de emprego das colas cirúrgicas de fibrina encontrados nesta revisão:

- 1) Estudos sugerem que a pleurodese com cola de fibrina possa ser considerada uma

ferramenta terapêutica adequada em prematuros muito pré-termo com pneumotórax sintomático persistente, pois além de ser um tratamento simples, rápido e eficaz cujos possíveis efeitos adversos relatados são transitórios e não causam sequelas permanentes.⁷

- 2) A doença do seio pilonidal é uma condição comum que afeta principalmente adultos jovens.⁴ A condição se desenvolve após uma infecção no sulco entre as nádegas.⁴ A doença do seio pilonidal é normalmente tratada com uma pequena operação.⁴ Porém, a cola de fibrina como monoterapia pode ser uma intervenção alternativa à cirurgia para doença sinusal pilonidal.⁴ A cola tem sido usada para uma variedade de aplicações nos últimos 15 anos, incluindo fístulas anais, enxertos de pele e hemostase.⁴
- 3) Quando a cola de fibrina é usada juntamente com um tipo de cirurgia chamada retalho de Limberg, ela pode reduzir o tempo de cicatrização em aproximadamente 14 dias em comparação com a cirurgia.⁴ Além de reduzir a dor pós-operatória, o tempo de retorno às atividades normais e tempo de internação hospitalar.⁴ Estudos sugerem poucas complicações, baixas taxas de recidiva, retorno precoce às atividades normais e altos níveis de satisfação do paciente. As complicações podem incluir seromas e colapso da ferida.⁴
- 4) O pterígio, um crescimento da conjuntiva sobre a córnea, e a melhor opção cirúrgica em termos de recidiva é o autoenxerto conjuntival.³ Tradicionalmente, o método mais comum de fixação do autoenxerto conjuntival na cirurgia de pterígio é o uso de suturas absorvíveis ou não absorvíveis.⁸ No entanto, isso prolonga o tempo cirúrgico e está associado a várias complicações, como hemorragia subconjuntival, granuloma proliferativo e epiteliose corneana. Portanto, a cola vem sendo uma alternativa para essa fixação.⁸
- 5) Nos últimos 10 anos, os adesivos de fibrina têm sido muito usados para fechar incisões de catarata, para unir tecido mole em cirurgia oculoplástica para anexar conjuntiva em estrabismo, para tratar vazamento de bolhas em cirurgia de glaucoma, e para fechar buracos maculares em cirurgias de retina.³ As razões podem ser atribuídas à redução da inflamação no pós-operatório e uma aderência imediata do enxerto, que desempenha um papel crucial na inibição do crescimento de fibroblastos, encorajando a vascularização precoce do enxerto e reduzindo a recorrência.³ Além disso, as diferentes resistências à tração entre as suturas e a cola de fibrina podem ter um papel determinante.³

- 6) Diversos estudos recentes sugeriram que o uso de cola de fibrina pode reduzir o tempo necessário para controlar o sangramento intraoperatório da superfície do fígado após a ressecção hepática.⁶
- 7) Ela é amplamente utilizada em cirurgias abdominais para fechar a ferida e o trato fistuloso, reduzir vazamentos e sangramentos, promover a cicatrização de feridas e prevenir a adesão.⁶
- 8) O uso desta na hernioplastia inguinal tornou-se um método preferencial de tratamento.⁹ Em comparação com suturas, mostrou que a fixação de malha com cola de fibrina foi estatisticamente semelhante à fixação de sutura em hernioplastia aberta livre de tensão, enquanto o risco de desenvolver dor inguinal crônica foi diminuído.⁹ O uso de tela em cirurgias de hérnia inguinal é muito utilizado, pois minimiza o risco de recorrência desta.¹⁰ A fixação desta malha com o selante de fibrina diminui as chances da dor inguinal crônica.¹⁰ Algo que é muito associado a esse técnica quando feita por meio de fixação da malha com grampos.¹⁰
- 9) A maior incidência de seroma no pós-operatório em pessoas submetidas à cirurgia axilar e axilar para câncer de mama é responsável por maior tempo de internação, repetição frequente de aspiração, aumento do custo da doença mamária, atrasos na oferta de tratamentos adjuvantes e, conseqüentemente, potencialmente reduziram a sobrevida geral de todas as causas.⁵ Como a cola de fibrina age também sob retalhos cutâneos, a cirurgia produz um 'coágulo de fibrina', selando os vasos linfáticos com vazamento, o que leva à formação reduzida de seroma e comorbidades relacionadas.⁵

Cola de Cianoacrilato

Já os cianoacrilatos são uma classe de colas sintéticas que se solidificam rapidamente em contato com bases fracas, como água e sangue.¹¹ Os cianoacrilatos são monômeros orgânicos, líquidos à temperatura ambiente.¹² Combinados com materiais fracamente alcalinos, os monômeros polimerizam rapidamente por meio de uma reação exotérmica para formar uma substância clara, sólida e impermeável.¹²

Os cianoacrilatos estão disponíveis em várias formas diferentes, com base no comprimento e na complexidade de suas cadeias; estes incluem cianoacrilatos de metil, etil, n-butil, isoamil, isohexil e octilo.¹

Esses adesivos de tecidos têm sido estudados como uma boa alternativa às suturas convencionais pois apresentam: resistência adesiva adequada, polimerização adequada em ambiente úmido, biocompatibilidade, estabilidade e bom tempo de

trabalho.¹

As literaturas da atualidade já relatam o uso generalizado de adesivos de cianoacrilato durante procedimentos realizados em várias áreas da medicina, incluindo ginecologia, gastroenterologia, neurocirurgia, ortopedia, cirurgia plástica, dermatologia, urologia e cirurgia vascular e cardíaca.¹

➤ Principais indicações da cola de Cianoacrilato:

Algumas das indicações de uso mais comum são: em fechamento de fístula esofágica, cirurgia do miocárdio, mamoplastia bilateral, fechamento de feridas na pele, enxerto de ossos e cartilagens, cirurgias da córnea, oclusão de varizes e embolização de malformações arteriovenosas.¹¹

Em geral, as únicas contraindicações para o uso da cola de cianoacrilato são: alergia e não usar em regiões do corpo onde haja tensão.¹

A lista abaixo enumera alguns dos casos mais significativos de emprego das colas cirúrgicas de cianoacrilato encontrados nesta revisão:

- 1) No ramo da odontologia, utiliza-se em procedimentos como: alveoloplastia, osteossíntese de fraturas mandibulares, fixação de enxerto mucogengival, cirurgia de fenda labial e fenda palatina em adultos e crianças.¹ Também pode ser usada como uma camada protetora da membrana que está sendo exposta ao colágeno, para preservação da cavidade de extração, em enxertos gengivais livres, apicectomia, corte de raízes e ligação de fragmentos dentários fraturados.¹
- 2) No campo da cirurgia estética, este adesivo é muito utilizado para o fechamento de feridas e em procedimentos de enxerto de pele, blefaroplastia, lifting de face e sobrancelha e outras cirurgias cosméticas.¹
- 3) Reduz o desconforto nos pós-operatório da cirurgia de varizes pois por meio desta, o tempo do procedimento é encurtado e evita a utilização de anestesia tumescente ou meias compressivas.¹³
- 4) As feridas mostram grande potencial de reinfecção durante o processo de cicatrização, o que é frequentemente observado na cavidade oral devido à formação de biofilme e acúmulo de alimentos, agravados ainda mais pela presença de suturas.¹ A sutura requer anestesia e agulhas, uma duração significativamente maior e uma segunda consulta para remoção da sutura, aumentando assim o desconforto do paciente e o risco de acidentes por punção para clínicos e pessoal auxiliar.¹
- 5) Além das biópsias convencionais e da citologia de exsudatos, impressões digitais e raspados, as colas de alta adesão surgiram como um método alternativo.¹⁴ Por meio

de uma técnica que consiste em depositar uma gota de adesivo líquido de cianoacrilato em uma folha de polietileno transparente e flexível.¹⁴ O material é pressionado em uma folha fina e levada para análise posteriormente. Este método evita procedimentos invasivos, além de ser simples e ter um baixo custo.¹⁴

- 6) No tratamento de malformações arteriovenosas pancreáticas há estudos que provam que com o uso desta asseguramos um tratamento mais eficaz e seguro. A cola de cianoacrilato é um agente embólico que promove a oclusão de ramos arteriais, este procedimento não vai causar comprometimento da vascularização do parênquima adjacente à lesão.¹⁵
- 7) Em procedimentos em que a obliteração das varizes gástricas é feita por essa cola, as complicações ligadas a bacteremia são raramente descritas, diminuindo assim, a taxa de mortalidade.¹³
- 8) No cenário da ginecologia e obstétrica, podemos observar o uso desta em procedimentos como embolização da artéria uterina, para leiomiomas e no tratamento da placenta increta.¹¹
- 9) Dentro do ramo da oftalmologia, uma das modalidades usadas dessa cola é quando há a perfuração da córnea. A cola ao ser aplicada sobre a área perfurada da córnea, proporciona uma vedação suave e saudável, ajudando o epitélio a crescer e fechar a perfuração.¹⁶
- 10) Essas colas são muito utilizadas em procedimentos em crianças já que evitam procedimentos anestésicos.¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais vantagens dessas colas cirúrgicas e o que as tornam tão úteis são: elas vão reduzir o tempo do procedimento; vão apresentar uma força de adesão adequada, proporcionam uma melhor vedação; não causam reações alérgicas ou tóxicas, sendo assim, bastantes seguras; além de causarem um mínimo sangramento, elas o minimizam; por conta de suas composições, acabam desaparecendo eventualmente; são ótimas para ligar perfurações; se aplicadas em quantidades excessivas podem ser aparadas; vão produzir um processo inflamatório muito menor do que quando há uma sutura com o fio, proporcionando um melhor pós-operatório.¹

Embora a cola seja mais cara do que as suturas, os custos totais dos dois procedimentos não mudaram significativamente.⁹ O custo da cola pode ser contrabalançado por um menor tempo de operação, menor tempo para retornar às atividades diárias e potencialmente reduzido o período de convalescença, devido à

menor dor pós-operatória precoce.⁹

Tendo em vista o que foi apresentado, essas colas cirúrgicas estão sendo amplamente usadas como um adjuvantes da hemostasia em vários tipos de campos cirúrgicos, pela sua eficácia, excelente tolerabilidade local e relativa falta de efeitos adversos e contra-indicações.⁹Suas propriedades adesivas e hemostáticas foram demonstradas em vários estudos experimentais e ensaios clínicos.⁹E dentre as várias áreas da medicina podemos citar: ginecologia, gastroenterologia, neurocirurgia, ortopedia, cirurgia plástica, dermatologia, urologia, cirurgia vascular, cardíaca, torácica, otorrinolaringologia e no ramo da cirurgia geral.^{1,6}

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse, existindo somente o objetivo de elucidar as vantagens do uso da cola cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1. Borie E, Rosas E, Kuramochi G, Etcheberry S, Olate S, Weber B. Oral Applications of Cyanoacrylate Adhesives: A Literature Review. *Biomed Res Int*. 2019 Mar 17; 2019:8217602.
2. ASGE Technology Committee, Bhat YM, Banerjee S, Barth BA, Chauhan SS, Gottlieb KT, Konda V, Maple JT, Murad FM, Pfau PR, Pleskow DK, Siddiqui UD, Tokar JL, Wang A, Rodriguez SA. Tissue adhesives: cyanoacrylate glue and fibrin sealant. *Gastrointest Endosc*. 2013 Aug;78(2):209-15
3. Romano V, Cruciani M, Conti L, Fontana L. Fibrin glue versus sutures for conjunctival autografting in primary pterygium surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 2;12.
4. Lund J, Tou S, Doleman B, Williams JP. Fibrin glue for pilonidal sinus disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 13;1
5. Sajid MS1, Hutson KH, Rapisarda IF, Bonomi R. Fibrin glue instillation under skin flaps to prevent seroma-related morbidity following breast and axillary surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD009557
6. Yang YL, Zhang C, Zhang HW, Wu P, Ma YF, Lin MJ, Shi LJ, Li JY, Zhao M. Common bile duct injury by fibrin glue: report of a rare complication. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 7;21(9):2854-7.
7. Drovandi L, Cianchi I, Pratesi S, Dani C. Fibrin glue pleurodesis for pneumothorax in extremely preterm infants: a case report and literature review. *Ital J Pediatr*. 2018 Aug 14;44(1):91.
8. Lan A, Xiao F, Wang Y, Luo Z, Cao Q. Efficacy of fibrin glue versus sutures for attaching conjunctival autografts in pterygium surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of evidence. *Oncotarget*. 2017 Jun 20;8(25):41487-41497
9. Liu H, Zheng X, Gu Y, Guo S. A meta-analysis examining the use of fibrin glue mesh fixation versus suture mesh fixation in open inguinal hernia repair. *Dig*

Surg. 2014;31(6):444-51.

10. Kaul A, Hutfless S, Le H, Hamed SA, Tymitz K, Nguyen H, Marohn MR. Staple versus fibrin glue fixation in laparoscopic total extraperitoneal repair of inguinal hernia: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2012 May;26(5):1269-78.

11. Randi BA, Ninomiya DA, Nicodemo EL, Lopes BC, Cançado ER, Levin AS. Recurrent bacteremia after injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for treatment of bleeding gastric varices: a case report and review of the literature. BMC Res Notes. 2015 Nov 19;8:692.

12. Eyth CP, Echlin K, Jones I. Cyanoacrylate Burn Injuries: Two Unusual Cases and a Review of the Literature. Wounds. 2016 Dec;28(12):E53-E59.

13. Radak D, Djukic N, Neskovic M. Cyanoacrylate Embolization: A Novelty in the Field of Varicose Veins Surgery. Ann Vasc Surg. 2019 Feb;55:285-291

14. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Hermanns-Lê T, Radermacher J, Delvenne P. Cyanoacrylate skin surface stripping and the 3S-Biokit advent in tropical dermatology: a look from Liège. ScientificWorldJournal. 2014 Aug 6; 2014:462634.

15. Tatsuta T, Endo T, Watanabe K, Hasui K, Sawada N, Igarashi G, Mikami K, Shibutani K, Tsushima F, Takai Y, Fukuda S. A successful case of transcatheter arterial embolization with n-butyl-2-cyanoacrylate for pancreatic arteriovenous malformation. Intern Med. 2014 dez 1;53(23):2683-7.

16. Rana M, Savant V. A brief review of techniques used to seal corneal perforation using cyanoacrylate tissue adhesive. Cont Lens Anterior Eye. 2013 Aug;36(4):156-8

MEDITAÇÃO E SEUS BENEFÍCIOS NA PROMOÇÃO DA SAÚDE

MEDITATION AND ITS BENEFITS IN HEALTH PROMOTION

Eduardo S. Varginha¹; Andreia S. S. Moreira²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Meditação; Atenção Plena; Neuroplasticidade.
Keywords: Meditation; Mindfulness; Neuroplasticity.

RESUMO

Introdução: meditação pode ser caracterizado como um grupo de práticas mentais que influencia cognição, emoção, eventos mentais e somáticos pela direção da atenção e conscientização. Como promulgado por diversas tradições e religiões o treino mental baseado na meditação leva a aprimoramentos na conscientização, cognição e na regulação emocional, proporciona também o alcance de estados mentais menos negativos, reduzindo sentimentos de estresse, ansiedade e raiva e aumentando estados positivos trazendo sentimentos relacionados com calma, aceitação, alegria, amor e compaixão. **Objetivos:** levar o conhecimento sobre a técnica de meditação e suas repercussões nas diversas funções do organismo, para que profissionais da saúde possam considera-la como opção terapêutica para as diversas patologias que assolam o mundo moderno. **Métodos:** foram realizadas buscas nos bancos de dados digitais JAMA, New England, Scielo e Lilacs com os seguintes descritores: meditação, *mindfulness*, neuroplasticidade. **Desenvolvimento:** muitos estudos mostram que intervenções baseadas em prática corpo-mente, como a meditação, melhoram desordens físicas e mentais relacionadas ao estresse, como asma, hipertensão arterial, cardiopatias, síndrome do intestino irritado, insônia, esclerose múltipla e fibromialgia. Esses benefícios estão pautados no fato que a prática de meditação reduz a atividade simpática enquanto aumenta a parassimpática relacionados com controle cardíaco e respiratório. **Conclusão:** a prática de meditação por desenvolver nos indivíduos atenção e percepções aguçadas as quais podem ajudar este a encarar as situações do dia a dia com mais facilidade, diminuindo sua resposta ao estresse, leva a menor ativação de genes inflamatórios relacionados a certas patologias.

¹ Acadêmico do 12º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO. eduardo.varginha@hotmail.com

² Professora do curso de graduação em medicina do UNIFESO. andreiasm3@hotmail.com

ABSTRACT

Background: meditation can be characterized as a group of mental practices that influence cognition, emotion, mental and somatic events by the direction of attention and awareness. As promulgated by various traditions and religions, meditation-based mental training leads to improvements in awareness, cognition and emotional regulation, as well as the attainment of less negative mental states, reducing feelings of stress, anxiety and anger and enhancing positive states by bringing related feelings with calm, acceptance, joy, love and compassion. **Objectives:** bring knowledge about the technique of meditation and its repercussions on the various functions of the body, so that health professionals can consider it as a therapeutic option for the various pathologies that plague the modern world. **Methods:** searches were performed in the digital databases of JAMA, New England, SciELO and LILACS with the following descriptors: meditation, mindfulness, neuroplasticity. **Development:** many studies show that mind-body based interventions such as meditation improve physical and mental disorders such as asthma, high blood pressure, heart disease, irritable bowel syndrome, insomnia, multiple sclerosis and fibromyalgia. These benefits are based on the fact that the practice of meditation reduces sympathetic activity while increasing parasympathetic related with cardiac and respiratory control. **Conclusion:** the practice of meditation develops in individuals keen attention and insights which can help them to cope with everyday situations more easily, decreasing their stress response, leads to less activation of inflammatory genes related to certain pathologies.

INTRODUÇÃO

A vida moderna é complicada, avanços tecnológicos cada vez mais rápidos e cenários políticos e sociais discordantes criam um ambiente repleto de estressores¹. É estimado que nosso cérebro receba 5 vezes mais informações por dia do que há 40 anos e essa quantidade enorme de informações é processada por nosso sistema nervoso hominídeo e é associado com mudanças na sinalização molecular¹.

Estudos recentes demonstraram que estressores sociais afetam a expressão de genes imunes, esse efeito ocorre pela nossa capacidade adaptativa de moléculas intracelulares responderem à sinais extracelulares, processo chamado de transdução¹. Desse modo esses estressores podem acarretar mudanças celulares gerando alterações no sistema nervoso central, periférico e endócrino¹. A prática meditativa vem sendo tema de muitos estudos por estar relacionada a diminuição da reatividade do indivíduo à estressores externos².

Meditação pode ser caracterizado como um grupo de práticas mentais que influencia cognição, emoção, eventos mentais e somáticos pela direção da atenção e conscientização³. Como promulgado por diversas tradições e religiões o treino mental baseado na meditação leva a aprimoramentos na conscientização, cognição e na regulação emocional, proporciona também o alcance de estados mentais menos negativos, reduzindo sentimentos de estresse, ansiedade e raiva e aumentando estados positivos trazendo sentimentos relacionados com calma, aceitação, alegria, amor e compaixão³.

A meditação é uma prática antiga e tem suas origens nos primórdios das tradições orientais se relacionando com filosofias do yoga e budismo⁴. Por volta de 500 a.c Buda ao estudar essas formas criou seu próprio método, conhecido hoje como *mindfulness* ou atenção plena⁵. Contudo a prática de meditação não é exclusiva dessas tradições, sendo utilizada em algumas práticas de diversas outras religiões como cristianismo, xamanismo, taoísmo, islamismo ao estimular o deslocamento da consciência do meio externo para o interno⁵. Ao longo do século XX, as técnicas meditativas orientais se disseminaram no ocidente após serem adotadas por famosos, como os Beatles e também pela vinda de gurus, como Osho e Shivananda, os quais se comprometeram em passar esses conhecimentos milenares para seus seguidores³.

As técnicas meditativas podem ser divididas em dois estilos abrangentes³. Práticas de concentração visam sustentar o foco sobre qualquer conteúdo mental ou físico, como por exemplo: cântico de mantras ou sensações corporais, geralmente associadas com a respiração³. O segundo estilo chamado de *mindfulness* ou atenção plena envolve o monitoramento não reativo, das experiências durante a prática, esse monitoramento ocorre de maneira consciente onde não há o julgamento do praticante sobre seus pensamentos ou emoções^{1,3}. Ambas as técnicas envolvem observações momento a momento do campo experiencial do indivíduo, permitindo pensamentos, sensações e sentimentos surjam e passem sem o praticante se apegar a eles, a fim de desenvolver um testemunho interno³.

A técnica de *mindfulness* é associada com alterações em diversas estruturas cerebrais, como na amígdala, região relacionada com interpretação de estressores e ameaças^{1,2,3}. Também está relacionada com aumento da ativação do sistema nervoso parassimpático, o que pode, por conseguinte, diminuir a atividade do sistema nervoso simpático relacionado com a resposta ao estresse⁷. Desta forma a prática do *mindfulness* está sendo avaliada para ser utilizada como tratamento coadjuvante de doenças

neuropsiquiátricas ligadas ao estresse como ansiedade, depressão e até mesmo estresse pós traumático⁵.

Muitas pessoas utilizam a meditação para tratar estresse e condições relacionadas a ele para promover sua saúde. Para aconselhar pacientes apropriadamente, médicos precisam entender sobre as formas de meditação e como elas podem afetar a saúde em geral⁸.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é de levar o conhecimento sobre a técnica de meditação e suas repercussões nas diversas funções do organismo, para que profissionais da saúde possam considera-la como opção terapêutica para as diversas patologias que assolam o mundo moderno.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do JAMA, Pubmed, New England, Scielo e Lilacs, com os seguintes descritores: Meditação, atenção plena, neuroplasticidade, alterações corticais, alterações hormonais, Alzheimer, senescência. Foram selecionados artigos dos últimos 14 anos, do período de 2005 a 2019.

A partir dessas descrições foram encontrados 2554 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 – de modo a encaixar nos filtros propostos. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra. Destes, 30 artigos foram pré-selecionados e 08 artigos foram retirados da confecção do trabalho por não acrescentarem no conteúdo abordado.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 22 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

DISCUSSÃO

Nas últimas décadas inúmeros estudos comportamentais e neurocientíficos revelaram a importância de investigar estados e características relacionadas com meditação, para uma melhor compreensão de sua influência sobre o processo de neuroplasticidade^{3,9}. Hoje sabemos que três eixos principais coordenam a função cognitiva, e processamento afetivo e interpessoal no cérebro: Eixo de Execução Central (EEC), Rede de Modo Padrão (RMP) e a Rede de Saliência (RS)^{3,9}. A EEC é um sistema

fronto-parietal e é fundamental para manter e manipular uma informação Na memória, na solução de problemas e na tomada de decisões³. A RMP se ativa em nosso cérebro quando pensamos no passado ou futuro, é o que nos faz ruminar sobre medo e arrependimentos, é responsável pelo vagamento da nossa mente em nossos pensamentos³. A RS é um sistema cingulado-frontal e está envolvido na detecção, integração e filtragem de informações interoceptivas, autonômicas e emocionais³. Essas redes cerebrais podem ser modificadas durante o treino cerebral^{3,9}. Foi demonstrado que em praticantes de *mindfulness* a atividade da RMP tende a diminuir durante a prática justificando porque esses indivíduos conseguem focar mais no presente durante a atividade e consequentemente ruminarem menos sobre seu passado ou futuro, ajudando no tratamento de ansiedade depressão e condições relacionadas ao estresse^{3,9}.

Muitos estudos mostram que intervenções baseadas em prática corpo-mente, como a meditação, melhoram desordens físicas e mentais relacionadas ao estresse, como asma, hipertensão arterial, cardiopatias, síndrome do intestino irritado, insônia, esclerose múltipla e fibromialgia¹⁰. Esses benefícios estão pautados no fato que a prática de meditação reduz a atividade simpática enquanto aumenta a parassimpática relacionados com controle cardíaco e respiratório¹⁰.

Neuroplasticidade

Neuroplasticidade é utilizado para descrever alterações cerebrais que ocorrem em resposta à estímulos. Existem diversos mecanismos pelo qual ela ocorre desde a formação de novas conexões como a criação de novos neurônios^{9,10}. Como o treino mental realizado durante a meditação não difere de outras formas de aprendizado de habilidades, este também pode ocasionar mudanças estruturais cerebrais⁹.

Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), está envolvido no processo de neurogênese, reparo neuronal e neuroplasticidade, esses processos são essenciais para a manutenção da função cerebral, postergando o processo de senescência, recuperação de traumas, adaptação emocional e aprendizado¹⁰. Enquanto estresse e depressão suprimem a atividade de BDNF, pesquisas realizadas em praticantes de meditação foram detectados maiores níveis de BDNF, corroborando com a hipótese que a meditação ajuda a neurogênese e neuroplasticidade¹⁰.

Em pesquisas recentes comparando a massa cortical de indivíduos praticantes de meditação rotineira e pessoas que não praticam, foram detectadas diferenças na espessura da massa encefálica entre os dois grupos, principalmente em áreas relacionadas com estímulos somatossensoriais, auditórios, visuais e processamento

introceptivo⁹. Além disso foi hipotetizado que a prática regular de meditação pode reduzir a perda de massa cortical provocado pelo envelhecimento, principalmente no lobo frontal^{9,10}.

Estudos recentes demonstram que quando uma tarefa exige atenção sustentada sobre um estímulo somatosensorial (o que ocorre durante a prática meditativa), com o tempo essa atividade pode provocar mudanças no córtex dos pacientes¹¹. O relaxamento obtido através das técnicas meditativas facilita um processo de aprendizado que proporciona tamanha plasticidade cortical^{11,12}. Essa maior massa cortical dos meditadores, pode estar relacionada com uma maior arborização sináptica por cada neurônio, aumento do volume glial ou até mesmo por uma maior vascularização das áreas utilizadas durante a prática^{11,12}.

Dentre as áreas comparadas, por ressonância magnética, nos estudos as que apresentaram maior diferença foram justamente as que registraram maior atividade durante a atividade de meditação, dentre elas estão: córtex pré frontal direito, mais especificamente a insula anterior direita correspondente a área de Brodmann 9 e 10 (relacionada com processamento de emoções), e o volume de massa cinzenta do putâmen à esquerda e principalmente na região do bulbo no tronco cerebral, essa área contém estruturas nervosas do sistema autonômico, como os núcleos do trato solitário e motor do nervo vago cuja sua função principal é o controle cardiorrespiratório e gastrointestinal^{9,11,12}. Esses achados são corroborados pelo fato das técnicas meditativas possuírem seu foco justamente no controle respiratório e no controle de emoções^{9,11,12}.

Meditadores experientes mostraram menor ativação do que iniciantes na região da amígdala, região responsável pelo processamento de emoções, em resposta a estímulos⁹. Isso corrobora a ideia que níveis avançados de concentração estão associados com redução da reatividade à estímulos emocionais, justificando maior estabilidade emocional destes indivíduos⁹.

Alterações Moleculares

A ativação de genes inflamatórios que ocorre quando indivíduos sentem ameaçados, faz parte de um processo de adaptação herdado dos nossos ancestrais, quando percebiam ameaças as quais poderiam ocasionar dano físico¹. Porém no contexto contemporâneo, estressores sociais (desemprego, discriminação, ansiedade) ativam o sistema pró inflamatório por essa mesma percepção de ameaça, mas representam um dano a saúde pois a ativação crônica desses genes em nada ajudam

na ausência de infecções ou feridas, mas promovem o desencadeamento de doenças crônicas (cardiovascular, metabólicas, neurodegenerativas e neoplasias) além de comprometer a responsividade à infecções virais¹.

Ambientes sociais podem influenciar a expressão de genes por processos psicopatológicos (experiência de medo ou ameaça), isso desencatilha processos neurais e endócrinos, ativação do sistema nervoso simpático, modulando síntese de mediadores bioquímicos como hormônios e neurotransmissores, os quais ativam cascatas biomoleculares intracelular culminando na transcrição de DNA em RNA e aumentando o estado inflamatório^{1,13}.

Pelo fato do sistema nervoso central mediar experiências do ambiente social e desencadear processos moleculares neurais e endócrinos que podem culminar em patologias crônicas, foi pressuposto que o aprimoramento da atenção, percepção e auto regulação consequentes da meditação, funcionam como uma maneira interpretar e avaliar cuidadosamente esses estímulos sociais que desencadeiam medo ou ameaça culminado em menos ativação de genes pró inflamatórios^{1,13}.

Diversos estudos demonstraram os efeitos da meditação na expressão genética em células imunológicas, com ênfase nos marcadores de reação inflamatória relacionados ao estresse¹. Resultados de diversos ensaios randomizados controlados demonstraram redução na atividade da citocina inflamatória NF-kb entre meditadores experientes¹. Além disso pesquisadores ao procurarem as repercussões sobre outras citocinas inflamatórias determinaram uma alta atividade dos marcadores anti-inflamatórios receptor glicocorticoide (GR) e gene antiviral interferon 1 em indivíduos que foram submetidos à práticas meditativas, como o *mindfulness*^{1,14}.

Também em nível molecular, foi proposto que as técnicas meditativas possam modificar o processo de encurtamento de telômeros de células imunes através da redução do estresse^{15,16}. Telômeros são sequências de DNA protetoras que ficam ao final de um cromossomo, eles asseguram estabilidade do genoma durante uma divisão celular, porém encurtam a cada divisão e quando submetidos a situações de estresse oxidativo¹⁵. Telômeros encurtados são associados com estresse psicológico crônico e maior risco de mortalidade em humanos^{15,16}.

A velocidade do encurtamento dos telômeros está associada, além de diversos fatores, com a atividade da enzima telomerase, a qual tem a capacidade de adicionar sequências de DNA de volta ao cromossomo, aumentando seu tamanho e preservando o funcionamento saudável celular¹⁵. Em células imunes esta enzima desempenha um

papel mediando a relação entre estresse psicológico e doenças¹⁵. Indivíduos que reagem intensamente a situações de estresse com resposta vagal suprimida foram associados com aumento do risco cardiovascular e menor atividade da telomerase^{15,16}.

Como a meditação pode reduzir a resposta do indivíduo ao estresse e aumentar o bem estar, foi proposto uma relação entre a prática de meditação com a atividade da telomerase¹⁵. Em um estudo comparando a atividade da telomerase entre um grupo controle e outro grupo que participou de um retiro de meditação por 3 meses, foi relatado uma maior atividade da enzima no grupo com prática intensa de meditação^{15,16}.

Função metabólica e hormonal

Pela ativação do sistema nervoso autônomo, a meditação leva a um menor consumo de oxigênio, consumo de gás carbônico, queda na frequência respiratória e cardíaca⁴. Ademais foram detectados menores níveis de lactato plasmático em meditadores⁴.

Estudos que relacionaram a prática de meditação com níveis hormonais, concluíram uma diminuição do cortisol sérico em praticantes em comparação ao grupo controle, esse achado pode estar associado com o fato da prática estar associada à diminuição da ansiedade e sofrimento psicológico^{4,17}. Foram detectados também uma menor variação diurna na secreção dos neuro-hormônios adrenocorticotropico e beta endorfina, corroborando com a hipótese que a meditação possa influenciar no eixo hipotálamo – hipófise – adrenal⁴.

Alzheimer

Descobertas neurocientíficas mostraram que as interações entre as redes cerebrais são alteradas durante o processo de senescência, essas alterações podem ser influenciadas pela meditação¹¹.

A doença de Alzheimer é a patologia demencial mais comum em nosso meio, sendo hoje responsável por 80% dos casos de demência no mundo^{18,19}. O principal fator de risco relacionado com a Alzheimer é a idade avançada^{18,19}.

A cascata de ativação do dano celular da Alzheimer se inicia pelo metabolismo de precursores de proteínas amiloides nas células neuronais, iniciado por mutação genética ou por estresse oxidativo^{18,19}. O acúmulo desse precursor amiloide favorece a disfunção da proteína intracelular estabilizadora tau causando o depósito de emaranhados neurofibrilares dentro dessas células^{18,19}. Esses emaranhados estão relacionados com a neurodegeneração progressiva, perda da função sináptica cerebral^{18,19}. Além disso essa patologia leva à degradação da enzima acetilcolinesterase

(enzima que metaboliza a acetilcolina um importante neurotransmissor cerebral), a diminuição de sua atividade também contribui para perda da função neuronal^{18,19}.

A meditação ajuda a retardar a progressão do declínio cognitivo característico da Alzheimer¹⁸. Diversos neurotransmissores liberados durante a prática da meditação apresentam ação protetora à transmissão colinérgica¹⁸. Durante a meditação há liberação de serotonina, histamina e dopamina, esses neurotransmissores ajudam a reverter a diminuição da acetilcolinesterase melhorando a função colinérgica¹⁸. Esses neurotransmissores também estão relacionados com a inibição da síntese de óxido nítrico e, portanto, diminuindo o estresse oxidativo das células nervosas¹⁸. Além disso a serotonina consegue degradar as placas amiloides em fragmentos não neurotoxigênicos¹⁸.

Dor

Por milhares de anos, monges budistas postulam que a prática de *mindfulness* pode alterar significativamente a experiência subjetiva à dor, alegando que eles possuem a habilidade única de experienciar a parte sensitiva da dor, mas de se desprender de sua avaliação²⁰.

Foi proposto que em estágios iniciais de meditação, os praticantes alteram sua avaliação e sensação da dor através de um processo auto-referencial²⁰. Participantes de um estudo no qual praticantes de meditação foram expostas a estímulos nocivos de calor durante suas práticas meditativas avaliaram o estímulo nocivo como menor, menos intenso e conseguiram se desprender da sensação dolorosa^{20,21}.

A técnica de *mindfulness* ativa mecanismos cerebrais que atenuam a experiência subjetiva à dor, porém as propriedades analgésicas mudam conforme a experiência do praticante^{20,21,22}. Enquanto a meditação após curto período de treino produz mudanças significativas nas avaliações dos indivíduos quanto a intensidade da dor e seus desagradados, meditadores de longa data não possuem diferenças quanto à percepção da intensidade do estímulo algico, mas adquirem um maior controle em sua resposta a dor, podem ter a mesma experiência dolorosa, mas com uma menor reação ao estímulo^{20,21,22}. Ainda é incerto em como essa mudança da percepção dolorosa ocorre entre os meditadores de longa data e os menos experientes^{20,21,22}.

As técnicas de neuro-imagem mostram que meditadores iniciantes recrutam o córtex orbitofrontal (relacionado com alteração da avaliação de estímulos sensoriais), insula anterior (associada com a modulação de estímulos nociceptivos aferentes) e a região subgenua do córtex anterior cingulado (envolvida com o controle cognitivo e

afetivo da dor) estimulando interações cortico-tálmicas para inibição da ascensão e propagação do estímulo nociceptivo para o córtex^{20,22}.

Em contraste, os mecanismos neuronais envolvidos em meditadores experientes estão associados com uma maior ativação em regiões relacionadas com o processamento de sensações como o tálamo e uma redução na atividade das áreas relacionadas com a avaliação da dor como os córtex pré-frontal e orbito-frontal^{20,21}.

Essa dissociação entre a experiência sensorial e o significado ou a contextualização do que a dor significa para o indivíduo em meditadores de longa data providencia evidências que os efeitos analgésicos da meditação possam ser alcançados com o evoluir da prática²⁰.

Quando se considera as atuais epidemias de dores crônicas e uso incorreto e indiscriminado de opioides, o uso de técnicas mente-corpo, como o *mindfulness* pode ser um importante recurso para ensinar pacientes a regular suas próprias experiências à dor. Para corroborar com essa hipótese muitos estudos já demonstraram que as técnicas meditativas oferecem alívio em diversas patologias que cursam com dor crônica como fibromialgia e dor lombar crônica²⁰.

CONCLUSÃO

A qualidade de vida de um indivíduo depende da qualidade mental do mesmo. Estresse, hiperestimulação, expectativas excessivas e turbilhamento mental, sugam as nossas energias e nossa capacidade de aproveitar a vida. Práticas de corpo e mente como a meditação nos oferecem uma sensação de paz, alegria e realização que deixam nossas vidas e as dos que nos circundam mais leves. Infelizmente a maioria das pessoas que tentam aprender a meditar, não conseguem focar suas mentes e não possuem paciência para persistir na prática.

A vida contemporânea é complexa e por muitas vezes responsável por provocar condições como ansiedade e aumentar a ativação de genes pró inflamatórios culminando no desenvolvimento de patologias crônicas. A prática de meditação por desenvolver nos indivíduos atenção e percepções aguçadas as quais podem ajudar este a encarar as situações do dia a dia com mais facilidade, diminuindo sua resposta ao estresse, leva a menor ativação de genes inflamatórios relacionados a tais patologias, porém ainda se faz necessário um maior estudo sobre o tema, para elucidação dos meios fisiológicos, ainda desconhecidos em que a meditação pode auxiliar na promoção da saúde,

Diante de um cenário em que vemos uma crescente dependência dos indivíduos à medicina alopática, é importante que o profissional da saúde tenha conhecimento de

meios alternativos para promoção da saúde proporcionando prevenção de doenças e agravos.

REFERÊNCIAS

1. Black DS, Christodoulou G, Cole S. Mindfulness meditation and gene expression: a hypothesis-generating framework. *Current Opinion in Psychology* [Internet]. 2019 ago; 28:302–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.06.004>
2. Arnsten AFT. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience* [Internet]. 2009 jun;10(6):410–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2648>
3. Raffone A, Marzetti L, Del Gratta C, Perrucci MG, Romani GL, Pizzella V. Toward a brain theory of meditation. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2019. p. 207–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.10.028>
4. Menezes CB, Dell’Aglia DD. Os efeitos da meditação à luz da investigação científica em Psicologia: revisão de literatura. *Psicologia: Ciência e Profissão* [Internet]. 2009;29(2):276–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-98932009000200006>
5. Buchholz L. Exploring the Promise of Mindfulness as Medicine. *JAMA* [Internet]. 2015 out 6;314(13):1327. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.7023>
6. Hölzel BK, Carmody J, Evans KC, Hoge EA, Dusek JA, Morgan L, et al. Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* [Internet]. 2009 set 23;5(1):11–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/scan/nsp034>
7. Ditto B, Eclache M, Goldman N. Short-term autonomic and cardiovascular effects of mindfulness body scan meditation. *Annals of Behavioral Medicine* [Internet]. 2006 dez;32(3):227–34. Available from: http://dx.doi.org/10.1207/s15324796abm3203_9
8. Goyal M, Singh S, Sibinga EMS, Gould NF, Rowland-Seymour A, Sharma R, et al. Meditation Programs for Psychological Stress and Well-being. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2014 mar 1;174(3):357. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13018>
9. Davidson RJ, Lutz A. Buddha’s Brain: Neuroplasticity and Meditation. *IEEE Signal Process Mag.* 2008 January 1; 25(1): 176–174. Available from: PMID: 20871742
10. Brown RP, Gerbarg PL. Yoga Breathing, Meditation, and Longevity. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2009 ago;1172(1):54–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04394.x>
11. Lazar SW, Kerr CE, Wasserman RH, Gray JR, Greve DN, Treadway MT, et al. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*. 2005 Nov 28; 16(17): 1893–1897. PMID: 16272874
12. Vestergaard-Poulsen P, van Beek M, Skewes J, Bjarkam CR, Stubberup M, Bertelsen J, et al. Long-term meditation is associated with increased gray matter density in the brain stem. *NeuroReport* [Internet]. 2009 jan;20(2):170–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0b013e328320012a>
13. Cole SW. Human Social Genomics. Gibson G, organizador. *PLoS Genetics* [Internet]. 2014 ago 28;10(8):e1004601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1004601>

14. Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, Crespi CM, Winston D, Arevalo J, et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* [Internet]. 2014 dez 23;121(8):1231–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29194>
15. Jacobs TL, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Wolkowitz OM, Bridwell DA, et al. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2011 jun;36(5):664–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.09.010>
16. Conklin Q, King B, Zanesco A, Pokorny J, Hamidi A, Lin J, et al. Telomere lengthening after three weeks of an intensive insight meditation retreat. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2015 nov;61:26–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.462>
17. Ostafin BD, Chawla N, Bowen S, Dillworth TM, Witkiewitz K, Marlatt GA. Intensive Mindfulness Training and the Reduction of Psychological Distress: A Preliminary Study. *Cognitive and Behavioral Practice* [Internet]. 2006 ago;13(3):191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpra.2005.12.001>
18. Hassan A, Robinson M, Willerth SM. Modeling the Effects of Yoga on the Progression of Alzheimer's Disease in a Dish. *Cells Tissues Organs* [Internet]. 2018;206(4–5):263–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000499503>
19. Alifragis P, Marsh J. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: the effects of amyloid beta on synaptic vesicle dynamics as a novel target for therapeutic intervention. *Neural Regeneration Research* [Internet]. 2018;13(4):616. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.230276>
20. Zeidan F, Vago DR. Mindfulness meditation-based pain relief: a mechanistic account. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2016 jun;1373(1):114–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13153>
21. Gard T, Holzel BK, Sack AT, Hempel H, Lazar SW, Vaitl D, et al. Pain Attenuation through Mindfulness is Associated with Decreased Cognitive Control and Increased Sensory Processing in the Brain. *Cerebral Cortex* [Internet]. 2011 dez 15;22(11):2692–702. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhr352>
22. Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, Gordon NS, McHaffie JG, Coghill RC. Brain Mechanisms Supporting the Modulation of Pain by Mindfulness Meditation. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2011 abr 6;31(14):5540–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011>

PROTOCOLOS DE OBSTETRÍCIA: COMPARAÇÃO NACIONAL

OBSTETRICS PROTOCOLS: NATIONAL COMPARISON

Natalia M. Ferreira¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores – Pré-natal; Gestação de Alto Risco; Puerpério; Tocologia
Keywords – Perinatal Care; High Risk Pregnancy; Postpartum period: Tocology

RESUMO

Introdução: Bons resultados de um serviço de atenção à saúde são consequência de vários fatores: equipamentos, estrutura física da unidade, bom e atualizado corpo clínico e apoio financeiro constante. Além desses, não devemos esquecer dos protocolos, que fazem com que procedimentos reconhecidos e ratificados pelas evidências comprovadas produzam resultados compatíveis com a prática médica efetiva. Um grande exemplo é na Obstetrícia. **Objetivo:** Comparar alguns protocolos disponíveis na literatura e avaliar se os fatores inerentes ao nosso país, com dimensões continentais, onde clima, costumes, prevalência de enfermidades possam apresentar diferenças significativas. O ponto de referência é o protocolo da Maternidade do Hospital das Clínicas de Teresópolis. **Métodos:** Foi feita uma revisão bibliográfica comparando diferentes protocolos hospitalares em obstetrícia. **Resultados:** Encontramos representantes em diferentes regiões do país, em busca expandir a pesquisa territorialmente e um protocolo proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil. Algumas diferenças foram encontradas, mas sempre relacionadas com diferentes formas de lidar com as patologias. Como principais exemplos podemos citar tópicos como parto vaginal para casos graves de pré-eclâmpsia, descompasso com o moderno protocolo para rastreamento do diabetes gestacional, maior respeito ao paciente dentro da sala de parto, entre outros. **Conclusões:** Os protocolos são fundamentais em qualquer unidade hospitalar ou ambulatorial, não apresentam especificidades de acordo com a região do país, e divergem em algumas condutas onde a medicina baseada em evidências não é respeitada.

¹ Aluno do Curso de Graduação do Unifeso. natalia.martinsgf@hotmail.com

² Professor do Curso de Medicina do Unifeso.

ABSTRACT

Background: Good health service outcomes are the result of several factors: equipment, unit physical structure, good and up-to-date clinical staff, and ongoing financial support. In addition to these, we must not forget the protocols, which make procedures recognized and ratified by proven evidence produce results compatible with effective medical practice. A great example is in Obstetrics. **Objectives:** To compare some protocols available in the literature and to evaluate whether the factors inherent to our country, with continental dimensions, where climate, customs, disease prevalence may present significant differences. The reference point is the protocol of the Maternity Hospital das Clínicas de Teresópolis. **Methods:** A literature review was made comparing different hospital protocols in obstetrics. **Results:** We found representatives from some regions of the country and the protocol proposed by the Brazilian Ministry of Health. Some differences were found, but always related to different ways of dealing with pathologies. Top examples include topics such as vaginal delivery for severe cases of preeclampsia, mismatch with the modern protocol for tracking gestational diabetes, greater respect for the patient within the delivery room, among others. **Conclusions:** Protocols are fundamental in any hospital or outpatient unit, and do not have specificities according to the region of the country and diverge in some ways where evidence-based medicine is not respected.

INTRODUÇÃO

Iniciamos este trabalho aceitando a tese de Hotimsky ⁽¹⁾ que estudou a formação em obstetrícia durante a graduação em medicina, fundamentado numa pesquisa realizada em escolas respeitadas. Objetivou-se observar a associação do ensino técnico e prático na assistência ao parto e na relação com a paciente. O trabalho alcançou a caracterização das propostas curriculares, avaliação da experiência do ensino prático e da sua supervisão nas numerosas atividades fundamentadas em protocolos assistenciais.

Continuamos a valorização destes protocolos citando um país do continente africano, com índice de desenvolvimento humano muito baixo, a Zâmbia, que no artigo de Benson et al. ⁽²⁾ reconhecem a necessidade de protocolos em Obstetrícia para diminuir as complicações. Nestes países estima-se que até 75% das mortes maternas são evitáveis. Os sistemas de referência materna são uma medida eficaz para ajudar a prevenir essas mortes.

Os autores, utilizando um delineamento de estudo qualitativo, abordaram os

indivíduos com o maior nível de treinamento obstétrico formal em 10 postos de saúde zambianos na área rural. Na conclusão da entrevista, foram distribuídos protocolos de referência padronizados para emergências obstétricas, derivados de diretrizes publicadas e práticas locais.

Os resultados mostraram que as complicações identificadas incluíram mais comumente hemorragia pós-parto (70%), parto prolongado (70%), má apresentação (50%), hemorragia anteparto (40%) e retenção de placenta (40%). Enquanto numerosas razões para encaminhamento foram identificadas, houve pouco consenso sobre o protocolo de referência usado para cada complicação. Obstáculos para o sucesso do encaminhamento incluíram mais comumente perturbações na rede celular (70%), distância (50%) e falta de transporte (30%). Os protocolos de referência distribuídos aos postos de saúde cobriam apenas 11 das 23 complicações citadas como o motivo mais comum para o encaminhamento.

Os autores neste artigo de 2019 propõem que este documento seja difundido para todas as pessoas que trabalham em ambientes com recursos limitados tentando estabelecer ou avaliar um sistema de referência materno ⁽²⁾.

O sucesso em um Serviço de Obstetrícia demanda de uma série de condições aqui listadas: equipamentos adequados ao nível de atenção, equipe de saúde com formação plena em Obstetrícia (inadmissível outro especialista fazendo pré-natal ou parto), instalações físicas moldadas às normas do Ministério da Saúde, Conselho Federal de Medicina e órgãos de fiscalização sanitária, regras de acolhimento para as pacientes com características educativas e sensíveis aos seus problemas. Além dessas, é essencial a utilização de protocolos, que tem o objetivo de universalizar as condutas tomadas pelos profissionais de saúde.

Em Werneck et al ⁽³⁾, os autores defendem que a criação de protocolos se dá para solucionar problemas de uma determinada população, como ocorre na área da obstetrícia, em que a maioria são criados com intuito de diminuir os índices de mortalidade materna. Os profissionais da área proposta utilizam de fontes validadas com evidências científicas para seu desenvolvimento, de forma técnica, organizacional e com propostas claras de diagnóstico e condutas. Os protocolos clínicos podem ser caracterizados como mecanismos direcionadores da atenção à saúde de usuários, com assuntos focados em ações preventivas, promocionais e educativas.

Os protocolos são uma importante forma de alcançar qualidade de serviço para o grupo de quem o utiliza. Isso pode ser explicado por que seus elaboradores,

profissionais experientes e especialistas, utilizam de estratégias que constroem um modelo de atenção, em que traçam uma linha de conduta a ser seguida no planejamento, implementação e avaliação de ações, fazendo que ocorra a padronização do trabalho. Podem ser caracterizados como rotinas de cuidados com paciente para orientações de profissionais de saúde, nas quais são separadas em capítulos, em que cada capítulo contém as principais informações, como fator de risco, quadro clínico, diagnóstico, conduta e tratamento, de determinada patologia Além disso, contam com fluxos e tabelas para melhor entendimento das condutas preconizadas.

Para a construção de um protocolo deve conter os conceitos atualizados sobre os assuntos da saúde, a fim de alcançar resultados concretos para melhorar a qualidade de vida de quem utiliza do serviço, sendo necessário a colaboração de uma equipe multidisciplinar para o desenvolvimento do melhor plano terapêutico. É necessário conhecer, em detalhes, a realidade do território em que o protocolo será usado, como o quadro epidemiológico, quais instituições sociais trabalham na determinada área, as condições de vida dos usuários, objetivando, assim, entender os principais comportamentos e problemas de saúde a serem solucionados ⁽³⁾. Estas premissas são facilmente cumpridas em países com bom nível econômico e sociocultural, sem uma ampla miscigenação, e, principalmente, de área territorial não muito grande e identidades semelhantes.

Com certeza estas afirmações não podem ser utilizadas em nosso país. O Brasil é classificado de forma exatamente contrária a tudo isso. Em uma nação com questões econômicas vigentes, com alto grau de miscigenação, e em sua enorme área com diferentes situações climáticas e de costumes, nos é permitindo hipotetizar que protocolos de cuidados com a saúde possam ter matizes diferentes.

Este fato justifica a proposta deste trabalho, que compara protocolos de diversas instituições de nosso país, cada uma representando uma área geoeconômica e de costumes, com a hipótese que pequenas variações se fazem necessárias aos protocolos. Como se faz necessário, nosso Ministério da Saúde tem um documento onde tenta uniformizar estes pontos, mas, ao nosso ver necessita de visões distintas em sua aplicação.

Uma outra observação que se faz presente, quando hipotetizamos que os protocolos tenham apresentações diversas, está relacionada com a moderna classificação de risco que a Medicina passou a adotar no momento inicial do acolhimento do paciente.

Em 1996, Perroca & Gaidzinski, ^(4,5) criaram um instrumento de classificação de pacientes de acordo com o seu grau de complexidade de cuidado. A amostra foi composta por 141 pacientes de Clínica Médica, Cirúrgica, Ginecologia e Obstetrícia e Terapia Intensiva em um hospital universitário no interior do Estado de São Paulo e analisada estatisticamente pelo método da Regressão Logística Ordinal. Os resultados evidenciaram uma taxa de acerto do instrumento de 99,8 por cento em categorizar pacientes em graus de complexidade de cuidado. O instrumento demonstra validade e confiabilidade, que o referencia como norteador das necessidades de cuidado do paciente, bem como da carga de trabalho da equipe de enfermagem. Os autores chamam a atenção que esta proposta só é permissível se uma mesma conduta seja aceita pela equipe de saúde envolvida na classificação.

Mas a razão principal para desenvolvermos este tema, com a valorização da obediência aos protocolos em todo o serviço de Obstetrícia, certamente é o enorme impacto que estaremos exercendo sobre uma das vergonhas nacionais: a mortalidade materna e perinatal.

OBJETIVOS

Primário

Ressaltar a importância dos protocolos clínicos e cirúrgicos para o sucesso dos resultados maternos e perinatais em Obstetrícia.

Secundário

Hipotetizar, que pela grandeza territorial de nosso país, com diversos climas, costumes, momentos sociais e econômicos, estes protocolos podem apresentar pequenas diferenças relacionadas com esta diversidade.

Comparar alguns protocolos em várias regiões do Brasil, procurando especificidades locais, tendo como base o implantado no Hospital de Clínicas de Teresópolis.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho tem como metodologia uma revisão da bibliografia procurando alguns protocolos de unidades hospitalares diversas em nosso país publicados para divulgação. Para isso foram consultados os principais sistemas de busca usando os descritores protocolos em Obstetrícia, pré-natal, gestação de alto risco, parto e puerpério.

A estratégia deste trabalho foi comparar o protocolo do Hospital de Clínicas de

Teresópolis da faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos ⁽⁶⁾, com protocolos do Ministério da Saúde e de algumas regiões do país, chamando a atenção para as possíveis diferenças que possam existir. Foram utilizados protocolos da Maternidade Assis Chateaubriand (Universidade Federal do Ceará), da Prefeitura de São Paulo, da Universidade Federal do Paraná, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Secretaria Municipal de Tocantins.

Uma observação se faz necessária: não nos fixamos em nome farmacológico de drogas, mas sim o uso ou não uso, até porque cada serviço tem sua própria experiência com seu medicamento de escolha. Nossa preocupação foi com condutas diversas. Os tópicos onde as condutas eram bastante semelhantes não foram citados, e, portanto, considerados padrão para todas as fontes consultadas.

RESULTADOS

Wong & Kitsantas ⁽⁷⁾ revisaram estudos e relatórios que examinam a mortalidade materna e a qualidade da assistência à saúde materna nos Estados Unidos da América que apresenta a maior taxa de mortalidade materna entre seus pares. Realizaram, assim, uma pesquisa eletrônica da literatura atual sobre mortalidade materna e qualidade da atenção ao paciente nos EUA e na Europa foi realizada.

Padrões e protocolos indicaram resultados maternos positivos, incluindo uma redução na mortalidade materna. Entretanto, a falta de coordenação dos cuidados entre os profissionais de gestantes com doenças crônicas, fragmentação ou ausência de cuidados e o início tardio do pré-natal estão entre os processos que diminuíram os resultados positivos da saúde materna. Além disso, a ausência de um comitê nacional de fórum para coletar e usar sistematicamente os resultados e dados da pesquisa para orientar a mudança estabelece um importante obstáculo à melhoria da qualidade do atendimento no campo obstétrico.

Esta comunicação serviu como base e incentivo para que propuséssemos a comparação de alguns protocolos nacionais, com a finalidade de entender se nossa enorme área territorial, com diversidade importante de populações, influenciavam as condutas obstétricas, não permitindo que elas pudessem ser nacionais.

Neste estudo, usamos o Protocolo de Obstetrícia da maternidade do Hospital Universitário Costantino Ottaviano ⁽⁶⁾ (HCTCO) como base de comparação com outros protocolos em obstetrícia, chamando a atenção para as diferenças que julgamos inadequadas (CONTRA), e reforçando as condutas concordantes que defendemos como importantes para o sucesso da gestação (PRÓ).

Tabela 01 – Protocolo de Atenção Integral à Saúde da Mulher Tocantinense ⁽⁸⁾.

Tocantins	
Pré-natal	Prós: utilização do toque obstétrico em toda a consulta de pré-natal; solicitação de exame para rubéola somente quando houver suspeita clínica da doença; suplementação com ácido fólico durante toda a gestação.
	Contras: ausência da solicitação dos exames dos hormônios tireoidianos; não realização de ultrassonografia no 1º trimestre.
Abortamento	Prós: uso de progestágenos como conduta, inclusive em quadro de ameaça de aborto.
	Contras: nada a declarar.
Hipertensão	Prós: nada a declarar.
	Contras: aceita proteinúria grave quando acima de 3g; creatinina valorizada somente quando acima de 3 mg/dL.
Gestação prolongada	Prós: nada a declarar.
	Contras: aceitar limite de 42 semanas de gestação.
Sífilis	Prós: nada a declarar.
	Contras: utilização a eritromicina como droga substituta na impossibilidade da penicilina
Diabetes	Prós: nada a declarar.
	Contra: rastreio para diabetes.

Tabela 02 – Protocolo Clínico Maternidade Escola Assis Chateaubriand ⁽⁹⁾.

Ceará	
Pré-natal	Prós: nada a declarar.
	Contras: manter o pedido das sorologias para rubéola como rotina.
Hipertensão	Prós: utilizar a relação albumina/creatinina sérica como diagnóstico da presença de proteinúria; reconhecer que a história materna e familiar são os melhores marcadores para predição de pré-eclâmpsia; considerar a reposição de cálcio na profilaxia da pré-eclâmpsia.
	Contras: admitir a possibilidade de via vaginal para os casos de síndrome HELLP.
Gestação prolongada	Prós: gestação termina com 41 semanas.
	Contras: nada a declarar
Acompanhamento Trabalho de Parto (TP)	Prós: realização de episiotomia quando indicada.
	Contras: utilização de aromoterapia e imersão em água da paciente para alívio da dor; indução do TP com cesariana prévia.
Corticoterapia antenatal	Prós: utilizar a terapia de resgate; utilizar uma dose entre 34 e 37 semanas de gestação.
	Contras: nada a declarar.
Descolamento Prematuro de Placenta (DPP)	Prós: nada a declarar.
	Contras: classificação de quadros de DPP por níveis de gravidade.
Hemorragia Pós-parto	Prós: utilizar misoprostol profilático em úteros de grande volume.
	Contras: nada a declarar.
Rotura de membranas	Prós: nada a declarar.
	Contras: considerar conduta conservadora até 37 semanas.

Tabela 03 – Protocolo de emergências e urgências em obstetrícia das maternidades vinculadas ao Programa Mãe Curitibana ⁽¹⁰⁾.

Curitiba	
Hipertensão na gravidez	Prós: nada a declarar.
	Contras: não utilizar a relação albumina/creatinina; classificação de eclâmpsia em compensada e descompensada; considerar a via vaginal para a resolução de eclâmpsia e síndrome Hellp.

Tabela 04 – Protocolos de Obstetrícia da Prefeitura de São Paulo ⁽¹¹⁾.

Prefeitura de São Paulo	
Hipertensão na gestação	Prós: o tratamento anti-hipertensivo adotado na portadora da doença hipertensiva crônica; não utilização de anti-hipertensivo na forma leve de pré-eclâmpsia; sempre interromper os casos de eclâmpsia, independentemente da idade gestacional.
	Contras: não utilizar a relação albumina/creatinina para diagnóstico e classificação da proteinúria.
Gestação prolongada	Prós: considerar o término da gestação com 41 semanas.
	Contras: nada a declarar.
Sífilis e gestação	Prós: utilizar o FTA ABS como rotina associado ao VDRL.
	Contras: nada a declarar.
Diabetes e Gestação	Prós: nada a declarar.
	Contras: protocolo para rastreamento do diabetes gestacional desatualizado.

5 – Protocolos de encaminhamento para Obstetrícia do Rio Grande do Sul ⁽¹²⁾.

Rio Grande do Sul	
Hipertensão na gestação	Prós: valorização da microalbuminúria no diagnóstico de pré-eclâmpsia, ou relação proteinúria /creatinúria
	Contras: nada a declarar.
Diabetes Gestacional	Prós: utilização dos hipoglicemiantes orais como primeira tentativa de controle glicêmico.
	Contras: nada a declarar.
Pré-natal	Prós: solicitação de TSH como rotina de pré-natal.
	Contras: nada a declarar.

6 – Manual Técnico de Estratégias na Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde⁽¹³⁾

Ministério da Saúde	
Trabalho de Parto	Prós: valorizar da utilização do partograma; não recomendar o misoprostol em presença de cicatriz uterina prévia.
	Contras: nada a declarar.
Pré-natal	Prós: considerar término da gestação com 41 semanas; solicitar TSH no pré-natal.
	Contras: nada a declarar.
Síndromes Hipertensivas na Gravidez	Prós: utilizar da relação albumina/creatinina no diagnóstico de pré-eclâmpsia.
	Contras: nada a declarar.
Hemorragias de	Prós: considerar a embolização da artéria ilíaca antes da cesariana em

Segunda metade da Gestação	casos de acretismo placentário.
	Contras: nada a declarar.
Parto Prematuro	Prós: utilização da nifedipina para tocólise como primeira escolha no trabalho de parto prematuro.
	Contras: nada a declarar.
Rotura Prematura das membranas ovulares (RPMO)	Prós: considerar RPMO maior que 34 semanas indicação de indução do parto ou cesariana.
	Contras: nada a declarar.
Diabetes	Prós: nada a declarar.
	Contra: o rastreio de diabetes gestacional utilizado está desatualizado

DISCUSSÃO

Uma primeira questão a ser discutida é a justificativa do porquê sermos contrários a algumas medidas defendidas pelos protocolos estudados. Além disso, englobamos condutas adotadas pelos vários protocolos utilizados e que não constam em nossa rotina na Maternidade da UNIFESO, ficando então a proposição de mudança na próxima revisão do nosso protocolo.

Iniciaremos com o protocolo proposto pela secretária de saúde de Tocantins, onde discordamos com algumas condutas, como a ausência de solicitação de ultrassonografia no primeiro trimestre e de hormônios tireoidianos. Ambos devem ser solicitados como rotina no início do pré-natal. Em relação a hipertensão gestacional, Tocantins considera valores acima de 3 g na proteinúria de 24 horas e acima de 2 mg/dL de creatinina como critérios de gravidade em casos de pré-eclâmpsia ao passo que, Teresópolis, já considera como grave valores acima de 2 g de proteinúria e 1,2 mg/dL de creatinina. O tratamento de sífilis na gestação defendido pelo protocolo de Tocantins discorda com o protocolo de Teresópolis; em casos de pacientes sensíveis a penicilina, droga de primeira escolha de tratamento, recomenda-se a eritromicina enquanto, no protocolo HCTCO, não se recomenda o uso dessa droga e sim o da doxiciclina. O rastreio de diabetes usado em Tocantins se encontra desatualizado e faz mais exames do que necessário para chegar o diagnóstico de diabetes gestacional.

Além disso, vale ressaltar a valorização do mobilograma de rotina, podendo ainda servir como sugestão para uma adaptação do protocolo de Teresópolis. Outro tópico importante que pode ser usado para complementar o protocolo do HCTCO é o muito bem desenvolvido capítulo sobre a saúde oral das gestantes e o estímulo aos profissionais de saúde para ensina-las sobre educação de higiene bucal ^(6,8).

Ao comparar o protocolo usado no Ceará com o nosso, destaca-se a diferença apresentada em Síndrome Hellp, em que há a recomendação da via vaginal como a preferência para a via de parto, enquanto nosso protocolo a contraindica, aceitando

somente o parto por via cesariana. Em paralelo a isso, este protocolo defende a possibilidade de indução de trabalho de parto para pacientes com cesariana prévia, assunto que é completamente contraindicado em nosso protocolo. Também não concordamos com a diferenciação do descolamento prematuro de placenta em níveis de gravidade, todos os casos devem ser considerados graves. Além disso, não admitimos que um caso de rotura prematura de membranas ovulares chegue a 37 semanas como ocorre no protocolo do Ceará, sendo indicado a interrupção da gestação quando chegar a 34 ^(6,9).

No protocolo vinculado ao programa mãe Curitibana discordamos com alguns assuntos a respeito das síndromes hipertensivas na gestação. Não aceitamos a classificação da eclampsia em compensada e descompensada, qualquer caso de eclampsia deve ser considerado como grave. Assim como, é contraindicado o parto por outra a via que não seja cesariana em qualquer caso de Síndrome Hellp. Além disso, falta a solicitação da relação albumina/creatinina no acompanhamento para pacientes tratadas ambulatoriamente para pré-eclâmpsia leve.

O objetivo do protocolo de Curitiba são o diagnóstico e intervenção rápidos e alguns pontos podem ser utilizados para atualização do protocolo de Teresópolis como a inclusão na classificação de abortamento em curso os casos caracterizados como ameaça, inevitável e incompleto; e adicionar o teste de Weiner a beira do leito em todas as situações que podem cursar com coagulopatia ^(6,10).

O protocolo de obstetrícia criado pela Secretária de Saúde de São Paulo apresenta algumas situações que discordam com o nosso, como alguns tópicos da hipertensão na gestação. Não fazem uso da relação albumina/creatinina para avaliação mensal do laboratório materno na conduta de pré-eclâmpsia leve, que é determinado pelo protocolo do HCTCO. Ademais, o rastreio para diabetes está desatualizado e superficial, podendo o diagnóstico de diabetes gestacional passar despercebido.

Algumas condutas do protocolo de São Paulo podem ser consideradas para implementação no nosso, como ocorre no tópico de hemorragias na gestação. Este protocolo defende que, se houver suspeita de placenta percreta, deve-se planejar o parto com apoio de radiologia intervencionista para programar a cateterização das artérias ilíacas internas, com intuito de possível embolização após retirada do feto. Outra conduta considerável para possível alteração do nosso protocolo é a indicação de cesariana como via de parto preferencial em casos de crescimento fetal restrito, já que o protocolo de Teresópolis só a indica se houver sofrimento fetal ou alguma outra indicação

materna^(6,11).

O protocolo usado pelo Rio Grande do Sul é usado para decisão de encaminhamento ou não das pacientes dentro da rede de saúde do Estado e em sua elaboração conta com dados clínicos sucintos para comparação com o protocolo de Teresópolis. Em contrapartida dos protocolos de Curitiba e de São Paulo, assim como no nosso, ocorre a valorização da dosagem laboratorial de albumina com a microalbuminúria e relação proteína/creatinina no diagnóstico de pré-eclâmpsia ^(6,12).

Por último, foi escolhido um protocolo que pode ser usado em todo território nacional, desenvolvido pelo ministério da saúde como mais uma forma de diminuir o elevado número de mortalidade. Dentre as condutas propostas, o rastreio de diabetes se repete como importante diferença com o nosso protocolo, também desatualizado e confuso em como alcançar o diagnóstico.

Este protocolo faz um apelo a importância do cuidado da saúde oral das gestantes, no qual determina a necessidade de um encaminhamento para o profissional da área de saúde bucal com objetivo de integrar os atendimentos. O fundamento de tal determinação é o diagnóstico precoce de doenças orais, por exemplo as periodontais, que podem levar a trabalho de parto prematuro. Além disso, os profissionais na saúde são incentivados a educar a pacientes sobre a correta higienização oral. No protocolo do HCTCO faltam recomendações sobre a saúde bucal em cuidados do pré-natal ^(6,13).

Outro ponto importante a ser lembrado é facilitação que os protocolos trazem para entrada de uma maternidade, com objetivo de definição do risco de cada paciente.

O Ministério da Saúde do Brasil em 2017 publicou o Manual de Acolhimento e Classificação de Risco em Obstetrícia ⁽¹⁴⁾, no qual mostrou a perspectiva de incluir o processo de regionalização, focando a relação interfederativa e enfatizando o aumento da capacidade de articulação dos serviços em rede nas regiões de saúde, que definem espaços de produção de transversalidade entre as políticas e as práticas de saúde, com objetivo de superar a fragmentação presente em um país tão grande.

Este documento mostrou ser um instrumento com propósito de favorecer a organização das portas de entradas dos serviços de urgência obstétrica, a fim de garantir o melhor acesso as mulheres durante a gestação e puerpério, e assim, aumentar positivamente os indicadores de morbidade e mortalidade perinatal.

A utilização deste Manual pretende evitar a peregrinação de mulheres nos serviços de atenção obstétrica, com objetivo de prevenir desfechos desfavoráveis por demora no atendimento.

Este manual está pautado em cinco pontos que são fundamentais para seu bom funcionamento:

- Aumento da responsabilização dos profissionais de saúde em relação aos pacientes e concretização dos vínculos de confiança;
- Melhora do trabalho em equipe, com a integração e complementaridade das atividades realizadas pelas categorias profissionais que atuam nos serviços que assistem pré-natal e partos;
- Atendimento médico, do enfermeiro obstetra em tempo oportuno, no qual a paciente seja atendida de acordo com a sua gravidade clínica, excluindo o atendimento por ordem de chegada;
- Aperfeiçoamento dos espaços para agilizar o atendimento, incluindo os referenciais da ambiência;
- Instruir sobre os tempos de espera previstos no atendimento para a mulher e aos familiares/acompanhantes dos tempos de espera previstos para atendimento.

O final deste nosso trabalho, em contraponto com seu início que citava um país africano com sérias dificuldades na atenção à a saúde, mas valorizava bastante os procedimentos procolados e uniformes, apresenta as notas finais do Painel Nacional de Melhoria da Qualidade em Recomendações de Obstetrícia, realizado no Canadá em 2019, como exemplo de ótimas políticas assistenciais. ⁽¹⁵⁾

As recomendações finais foram apresentadas assim:

- Indução e aumento das taxas de trabalho de parto - Os sistemas regionais de saúde devem permitir a coleta de dados sobre as práticas atuais para identificar as partes mais impactantes dos processos de indução na qualidade do atendimento.
- Criar um protocolo nacional de ocitocina e um pacote de implementação para garantir que os pacientes sejam induzidos com apropriados doses de ocitocina.
- Implementação da educação de pacientes, famílias e provedores.
- Vincular os esforços de implementação nesta área a iniciativas de melhoria da qualidade visando treinamento em vigilância da saúde fetal, apoio trabalhista e processos de transferência estruturados
- Usar auditoria para medir o impacto da implementação níveis regionais.
- Acompanhamento vaginal assistido com monitorização fetal contínua.
- Padronizar as metas de desenvolvimento profissional contínuo além da residência em nível nacional
- Incentivar a implementação de checklists de parto vaginal assistido e uso de

simulação para praticar habilidades técnicas e não técnicas, incluindo aquisição e manutenção de consciência situacional

- Implementar planos com atenção à cultura do local de trabalho, engajamento de líderes de opinião e incentivos adequados
- Valorizar o aprendizado para a solução da distocia de ombro
- Desenvolver terminologia padronizada e medidas para decisões de alta qualidade para a cesariana, inclusive com políticas de resposta de emergência.
- Criar diretrizes nacionais sobre uma função de provedor mais responsável, padrões de consulta e ferramentas estruturadas de comunicação da equipe para apoiar o cuidado colaborativo em obstetrícia – protocolos.
- Engajar-se em treinamento interprofissional compartilhado de vigilância da saúde fetal e aproveitar a oportunidade para abordar questões de cultura local.

CONCLUSÕES

A hipótese levantada que admitia que a diversidade de condutas poderia ser encontrada em país com a grandeza do Brasil foi rejeitada. As diferenças que existem estão ligadas a formas de ver a Obstetrícia.

As sugestões que devem ser enviadas aos responsáveis pelo protocolo da maternidade do HCT são: valorizar o mobilograma fetal; unificar como abortamento em curso os quadros de ameaça, incompleto e inevitável; teste de Weiner como rotina em todas as situações que cursem com hemorragias obstétricas; preparar o serviço para a radiologia intervencionista, principalmente nos casos de placenta acreta diagnosticada antes do parto; orientar as pacientes de pré-natal quanto sua higiene oral; opção pela cesariana nos casos bem diagnosticados de crescimento restrito.

Em alguns pontos somos contrários as condutas adotadas em alguns protocolos: proposta de rastreamento do diabetes gestacional (Tocantins, São Paulo e Ministério da Saúde), não solicitar de rotina o TSH no pré-natal (Tocantins), não realizar ultrassonografia no primeiro trimestre (Tocantins), não considerar que a gestação termina com 41 semanas (Tocantins), indicar eritromicina como droga de segunda linha no tratamento da sífilis (Tocantins), aceitar proteinúria grave quando acima de 3 g e creatinina só valorizada quando estiver acima de 3 mg/dl (Tocantins), manter pedido de rotina da sorologia para rubéola (Ceará), utilizar misoporostol em paciente com cicatriz uterina anterior (Ceará), aceitar a via vaginal para casos de síndrome HELLP (Ceará e Curitiba), classificar DPP em níveis de gravidade (Ceará), adotar conduta conservadora da rotura prematura de membranas até 37 semanas (Ceará), classificar eclâmpsia como

compensada e descompensada (Curitiba), não aceitar a relação albumina/creatinina como úteis nas síndromes hipertensivas (Curitiba e São Paulo).

REFERÊNCIAS

1. Hotimsky SN. A formação em obstetrícia: competência e cuidado na atenção ao parto. [Tese Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Departamento de Medicina Preventiva. 2007.
2. Benson AE, Benson MJ, Luke AH. Assessment of maternal referral systems used for a rural Zambian hospital: the development of setting specific protocols for the identification of complications. *African Health Sciences*. 2019;19(1).
3. Werneck MAF, Faria HP, Campos KFC. Protocolo de cuidados à saúde e de organização do serviço. Belo Horizonte: Nescon/UFMG, Coopmed. 2009.
4. Perroca MG, Gaidzinski RR. Avaliação da capacidade preditiva e formato final de um instrumento para classificação de pacientes. *Acta Paul Enferm*. 2003;16(2):56-66.
5. Brilhante AF, Vasconcelos CTM, Bezerra RA, Lima SKM, Castro RCMB, Fernandes AFC. Implementação do protocolo de acolhimento com classificação de risco em uma emergência obstétrica. *Rev. RENE*. 2016;17(4): 569-575.
6. Quintella F, Gama G, Vasconcellos MJA. Protocolo de Obstetrícia da maternidade do Hospital Universitário Costantino Ottaviano. Centro Universitário Serra dos Órgãos. 2016. P. 120.
7. Wong PC, Kitsantas P. A review of maternal mortality and quality of care in the USA. *J Matern-Fetal & Neon Med*. 2019.
8. Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins - Diretoria Geral de Atenção e Promoção à Saúde Diretoria de Atenção Primária. Protocolos de Atenção Integral à Saúde da Mulher Tocantinense. Palmas-Tocantins. 2012. P. 167.
9. Universidade Federal do Ceará – Maternidade Escola Assis Chateaubriand. Protocolo Clínico. Fortaleza-Ceará. 2017. P. 150.
10. Nascimento DJ, Jimenez EJB, Krajden ML, Uhlig RFU. Protocolo de emergências e urgências em obstetrícia das maternidades vinculadas ao Programa Mãe Curitibana - Curitiba: Secretaria Municipal da Saúde. 2004. P. 99.
11. Kahhale S, Souza E, Santos JLO, Carvalho MAO, Veja CEP, Gusmão MAN. Protocolos de Obstetrícia. Prefeitura de São Paulo - São Paulo. 2012. P. 139.
12. Harzheim E, Agostinho MR, Katz N. Regula SUS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2015.
13. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas Gestação de Alto Risco Manual Técnico. 5ª ed. Brasília, 2012
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Manual de acolhimento e classificação de risco em obstetrícia / Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Departamento de Atenção Hospitalar e Urgência. – Brasília: Ministério da Saúde. 2017; P. 64.
15. Lefebvre G, Calder LA, De Gorter R, Bowman CL, Bell D, Bow M. Recommendations from a National Panel on Quality Improvement in Obstetrics. *J Obstetric Gynecol.Can*. 2019;41(5):653–9.

DENGUE: UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA.

DENGUE: A PUBLIC HEALTH CHALLENGE.

Hélio L. S. Júnior¹; Margarete D. Ribeiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Dengue; Epidemiologia; Prevenção.

Keywords: Dengue; Epidemiology; Prevention.

RESUMO

Introdução: A Dengue representa um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam para ocorrência anual de, aproximadamente, 50 milhões de casos no mundo. No Brasil, o perfil epidemiológico tem se mostrado vulnerável, haja vista o registro de epidemias.

Objetivo: De forma primária, analisa-se o perfil epidemiológico da Dengue no Brasil; secundariamente, foca-se no diagnóstico e manejo clínico da doença com o intuito de contribuir para uma assistência profissional em saúde adequada com vistas a redução da letalidade. **Métodos:** Realizar revisão bibliográfica por meio da pesquisa de artigos, diretrizes e revisões de literatura com abrangência do tema em sua totalidade.

Discussão: Trata-se de doença sistêmica que deve ser entendida como única e dinâmica, manifestando-se desde formas assintomáticas até quadros fatais. A forma grave da doença está relacionada com o sorotipo infectante e, também, com infecções anteriores por sorotipos diferentes. Dada a gravidade que pode se estabelecer, é fundamental que os profissionais de saúde atuem de forma a diagnosticar precocemente os sinais de alarme e alterações clínico-laboratoriais que sugiram potencial de gravidade.

Conclusão: O controle da Dengue na atualidade é um desafio complexo para a saúde pública, tendo em vista os fatores que contribuem para disseminação do vetor e a continuidade de surtos epidêmicos. É imprescindível investir na qualificação profissional dos recursos humanos, em unidades básicas de saúde e aquelas de emergência, para diagnóstico precoce e terapêutica adequada.

ABSTRACT

Background: Dengue represents one of the main public health problems in Brazil and worldwide. Estimates by the World Health Organization (WHO) point to an annual occurrence of approximately 50 million cases worldwide. In Brazil, the epidemiological

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

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

profile has been shown to be vulnerable given the record of epidemics. **Objectives:** In a primary way, the epidemiological profile of dengue in Brazil is analyzed; secondly, it focuses on the diagnosis and clinical management of the disease in order to contribute to an adequate professional health care with a view to reducing lethality. **Methods:** Perform a bibliographic review by searching for articles, guidelines and literature reviews covering the entire topic. **Discussion:** It is a systemic disease that must be understood as unique and dynamic, manifesting from asymptomatic forms to fatal conditions. The severe form of the disease is related to the infecting serotype and to previous infections by different serotypes. Given the severity that can be established, it is essential that health professionals act in order to diagnose early warning signs and clinical and laboratory changes that suggest potential for severity. **Conclusion:** The control of dengue today is a complex challenge for public health, considering the factors that contribute to the spread of the vector and the continuity of epidemic outbreaks. It is essential to invest in the professional qualification of human resources, in basic health units and emergency units, for early diagnosis and adequate therapy.

INTRODUÇÃO

A Dengue representa um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo.¹ A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta para ocorrência anual de, aproximadamente, 50 milhões de casos no globo terrestre.¹ Desse total, cerca de 550 mil são considerados casos graves e, destes, cerca de 20 mil vêm a óbito devido a doença.¹ Nos últimos 20 anos, a incidência de dengue nas Américas tem apresentado uma tendência de ascensão, com mais de 30 países notificando casos da doença, mesmo após a implementação de programas de erradicação ou controle.¹ As epidemias têm se tornado cada vez mais frequentes e o perfil epidemiológico brasileiro aponta para a vulnerabilidade de ocorrências dessas.¹ É notável o aumento da notificação das formas mais graves, o que repercute no crescimento do risco de óbitos e elevação da letalidade.¹ Entre os anos de 2001 e 2005, foram notificados 2.879.926 casos nas Américas, sendo 65.235 de dengue com complicação hemorrágica, com 789 óbitos.¹ Os países que apresentaram as mais elevadas incidências durante esse período foram: Brasil, Colômbia, Venezuela, Costa Rica e Honduras.¹

Os fatores que favorecem a disseminação da dengue no Brasil estão diretamente relacionados ao modelo de expansão econômica e social, caracterizada, principalmente, pelo crescimento caótico dos centros urbanos.¹ Cerca de 80% da população brasileira está concentrada na área urbana, no entanto, a ocupação ocorre de forma desordenada,

evidenciando as fragilidades no saneamento básico, tais como dificuldades para garantir o abastecimento regular de água, a coleta e o destino adequado dos resíduos sólidos.¹ Além disso, o Brasil apresenta condições climáticas favoráveis a proliferação do mosquito transmissor, agravadas pelo aquecimento global.¹ Nesse contexto, cria-se um cenário que impede, em curto prazo, a implementação de ações visando à erradicação do vetor de transmissão.¹

Os primeiros surtos da doença são datados do século XVIII, nos continentes asiático e africano.² Apenas no século XX, com o surgimento de uma hiperendemia no continente asiático, decorrente do processo de urbanização desordenado e condições de extrema pobreza, foi que a dengue passou a ser visualizada como uma doença com potencial de mortalidade e elevada letalidade.² Em 1953, nas Filipinas foi descrito o primeiro caso de "febre hemorrágica da dengue" e, posteriormente, viria a se repetir na Ásia e na América Latina.² No Brasil, foi a partir de 1986, que a enfermidade passou a apresentar magnitude epidemiológica, quando irrompeu a epidemia no Estado do Rio de Janeiro, em seguida acometendo a Região Nordeste.² Dessa forma, tornou-se endêmica no Brasil, reproduzindo contextos epidêmicos.² No período entre os anos de 1986 e 1990, as epidemias ficaram restritas, predominantemente, aos seguintes Estados: Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Pernambuco, Alagoas, Ceará e Bahia.²

A dengue é uma doença transmitida pela picada do mosquito *Aedes* contaminado.³ A fêmea do mosquito *Aedes* é acometida pelo arbovírus depois de sugar o sangue de um indivíduo infectado durante a fase virêmica da doença.³ Após um período entre oito e dez dias de incubação, esse mosquito transmite a infecção através da picada e injetando saliva contaminada na ferida de outra pessoa.³ Essa fêmea acometida é capaz de transmitir o vírus verticalmente à geração seguinte, fato importante para a conservação da carga viral, mas não possui impacto do ponto de vista epidemiológico.³ Além da disseminação por meio do vetor, há relatos de transmissão vertical.³ A propagação via transfusão sanguínea é possível, caso um indivíduo infectado doe seu sangue na fase virêmica.³ Não há transmissão pessoa a pessoa e tampouco por fômites.³

Os vetores da dengue são o *Aedes aegypti*, *A. albopictus* e *A. polynesiensis*.⁴ No entanto, o *Aedes aegypti* é o vetor mais prevalente nas epidemias e surtos.⁴ A transmissão ocorre em áreas geograficamente distintas, inclusive em cidades tropicais e subtropicais de diferentes altitudes.⁴ O *Aedes* habita dentro das casas, principalmente, na sala de estar e nos dormitórios, e em pequenas poças de água, como por exemplo

em vasos de flores, pneus sem uso, caixas d'água abertas etc.⁴ Os ovos do mosquito podem sobreviver por longos períodos⁴. Dessa forma, deposição imprópria do lixo e sistemas inadequados de esgotos podem ser responsáveis pela grande densidade do mosquito em áreas endêmicas.⁴ Observa-se aumento significativo das populações de larvas do mosquito durante a época das chuvas⁴. Tal fato, explica a característica sazonal atribuída a doença.⁴

OBJETIVOS

Primário

Analisar o perfil epidemiológico da dengue no Brasil.

Secundário

Especificar diagnóstico e manejo clínico da doença que evolui para estágios mais graves para, assim, contribuir na assistência profissional adequada junto ao paciente acometido e, com isso, impactar na letalidade da doença no País.

MÉTODOS

A metodologia adotada foi de revisão bibliográfica por meio de pesquisas em artigos, diretrizes e revisões de literatura com abrangência do tema em sua totalidade. Foram selecionados artigos internacionais e nacionais compreendidos entre os anos de 1998 e 2018. As bases de dados utilizada foram: diretrizes do Ministério da Saúde, artigos no PubMed e Scielo. A partir dos descritores, foram localizados 5958 títulos, destes, 15 artigos selecionados de acordo com a importância estatística e pertinência temática.

DISCUSSÃO

Para o Ministério da Saúde (MS), os termos "dengue clássica", "dengue hemorrágica" e "síndrome do choque da dengue" são ultrapassados e considera que a dengue é uma doença sistêmica, única e dinâmica com amplo espectro clínico de manifestações.⁵ Na maioria dos casos, há prevalência destas de forma autolimitadas e os pacientes se recuperam após alguns dias.⁵ No entanto, alguns indivíduos evoluem desfavoravelmente.⁵ Haja vista a redução no número de óbitos pela doença, é fundamental o diagnóstico precoce dos sinais de alarme e alterações clinico-laboratoriais que sugiram agravo do quadro.⁵

A principal manifestação clínica é a febre alta (39^o-40^oC), com início súbito e duração de, aproximadamente, dois a sete dias. Tipicamente é acompanhada de cefaleia, mialgia, artralgia, dor retro-orbitária.⁶ A mialgia costuma ser intensa, por isso,

popularmente, conhecida como "febre quebra-ossos".⁶ Além disso, as queixas gastrointestinais (náuseas, vômitos, anorexia e diarreia) também são a sintomatologia do indivíduo acometido.⁶ Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem exantema maculopapular - podendo ou não ser acompanhado de prurido - que costuma surgir na fase de defervescência e dura em média 36-48 horas.⁶

Na maioria dos casos, os pacientes passam da fase febril para aquela de recuperação, recobrando gradativamente o apetite e a sensação de bem estar.⁶ No entanto, a dengue pode evoluir para um estágio crítico da doença.⁶ O fenômeno que atua como gatilho para as formas graves é o extravasamento plasmático.⁶ Geralmente, a fase crítica se instala entre o terceiro e sétimo dia e é manifestada por sinais de alarme, como por exemplo: vômitos persistentes, hipotensão ortostática, lipotimia, dor abdominal intensa, letargia, irritabilidade, sangramento de mucosas, acúmulo de líquido em cavidades (ascite, derrame pleural e/ou pericárdico), aumento do hematócrito.⁶

A forma grave da doença pode levar a um quadro de encefalopatia e, por conseguinte, alterações no Sistema Nervoso Central (SNC).⁶ Nessas situações, é acompanhado de episódios de irritabilidade, letargia, convulsão, rebaixamento do nível de consciência, coma e paresia.⁶ O acometimento do SNC está associado a choque prolongado com acidose metabólica, hipoglicemia e desequilíbrio eletrolítico (hiponatremia, hipocalcemia).⁶ A encefalopatia também pode resultar de anóxia cerebral, edema cerebral, hemorragia intracraniana e oclusão vascular.⁶ Ela pode ser causada por insuficiência hepática aguda ou síndrome de Reye e edema associado a extravasamento pela vasculatura cerebral.⁶ Além dos sintomas já citados pode ocorrer mais raramente rigidez na nuca, paralisia mononeural, encefalite e síndrome de Guillain Barré.⁶

Na avaliação inicial dos pacientes, pode-se lançar mão de exames inespecíficos como hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem de fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial (PTT), tempo de protrombina (TAP), dosagem do complemento C3, D-dímero, dosagens, também, de proteínas totais e frações, da ureia, da creatinina, dos eletrólitos (sódio, potássio e cloro), das transaminases (ALT e AST), proteína C-Reativa (PCR) e gasometria.⁵ O hemograma completo na dengue tem o padrão típico como na maioria das viroses.⁷ No segundo dia de febre, observa-se leucograma com leucopenia e neutropenia, sendo que no quarto ou quinto dia esta leucometria pode chegar a 2 mil a 4 mil leucócitos com apenas 20%-40% de neutrófilos. Raros plasmócitos e linfócitos atípicos são às vezes encontrados no quinto e sexto dia.⁷

O hemograma é de fundamental importância para avaliação do hematócrito, podendo identificar hemoconcentração, uma vez que esta sugere alteração de permeabilidade capilar, associado à gravidade.⁷ Além disso, o hemograma é um instrumento para guiar a terapêutica, indicando a necessidade de hidratação e resposta a terapia de reposição adotada.⁷ A queda de hematócrito é um alerta para possibilidade de hemorragias.⁷ Outro dado importante que o hemograma pode fornecer é redução na contagem de plaquetas, principalmente quando associada à elevação concomitante do hematócrito, o que pode ser indicador de piora no prognóstico.⁷ A periodicidade de repetição do exame depende da classificação clínica do paciente.⁷

A prova do laço deve fazer parte do exame físico de todo paciente com suspeita clínica de dengue que não apresentem sinais de sangramento.^{1,7} O exame consiste em compressão do braço com esfigmomanômetro insuflado com valor pressórico intermediário entre as pressões sistólica e diastólica, durante 5 minutos.^{1,7} Em seguida, mede-se a quantidade de petéquias surgidas em uma área de 2,5cm² abaixo do manguito.^{1,7} A identificação de 20 ou mais petéquias é bastante sugestiva para o diagnóstico de dengue.^{1,7} A prova deve ser repetida nos casos de ser previamente negativa.^{1,7} O referido exame objetiva avaliar a fragilidade capilar e, em caso de positivo, corrobora com o diagnóstico.^{1,7} Diante disso, é imperativo ter mais cautela com o paciente.^{1,7} Contudo, é importante ressaltar que a prova do laço não confirma e nem exclui o diagnóstico de dengue, haja vista os resultados falsos, quando, por exemplo, em situações de uso da aspirina, dos corticoides, nas fases de pré ou pós menopausa, ou quando existe queimadura solar.^{1,7}

Considerando que a dengue se apresenta com amplo espectro clínico, as principais doenças que fazem diagnóstico diferencial são: influenza, enterovirose, doenças exantemáticas (sarampo, rubéola, parvovirose, eritema infeccioso, mononucleose infecciosa, exantema súbito, citomegalovirose e outras), hepatites virais, pneumonia, sepse, infecção urinária, leptospirose e febre amarela.⁸ É importante ressaltar o diagnóstico diferencial com as novas arboviroses (Zika e Chikungunya) que circulam no território brasileiro.⁸ Os quadros mais graves de dengue fazem diagnóstico diferencial com sepse bacteriana, malária, meningococemia, hantavirose e doenças hematológicas que podem cursar com citopenias graves e febre: leucemia aguda e anemia aplásica.⁸

Este trabalho científico tem foco no indivíduo infectado com a forma mais grave da doença identificada pelos sinais de alarme, conforme já sinalizamos em linhas atrás,

que devem ser exaustivamente pesquisados em pacientes com suspeita de dengue devido iminência de evolução para estado de choque circulatório, assim, tem-se a importância da qualificação dos recursos humanos para o diagnóstico e assistência em saúde céleres e adequados.⁹

As formas mais graves da doença, geralmente, manifestam-se com história prévia de pacientes acometidos que, após alguns anos, há reincidência da infecção, porém, com outro sorotipo.¹⁰ O sorotipo DENV2 é associado a maior gravidade, contudo, nem sempre a evolução da doença para quadros mais severos está associada a uma infecção anterior.¹⁰

A principal teoria patogênica que se propõe explicar o desenvolvimento de formas críticas é a de Healstead. Esta, defende que, na primeira infecção, o sistema imune do paciente produz anticorpos neutralizantes contra o sorotipo infectante, sendo denominado homólogo que, normalmente, permanece durante toda vida do indivíduo.¹⁰ Na segunda infecção, por um sorotipo diferente, aqueles anticorpos não serão mais capazes de neutralizá-lo, assim, são denominados heterólogos e possuem capacidade de neutralização parcial.¹⁰ Desse modo, a ligação de anticorpos heterólogos ao novo sorotipo do vírus facilitaria a penetração nos macrófagos, através de mecanismos de opsonização, donde aqueles ocupariam o interior dos macrófagos, favorecendo a proliferação em larga escala, o que aumenta a viremia e estimula a produção de TNF-alfa, interleucina seis e diversas citocinas inflamatórias.¹⁰ A elevação de tais fatores pró-inflamatórios tem como resultado o aumento súbito da permeabilidade capilar, evoluindo para um estado de alteração hemodinâmica importante.¹⁰

A evolução para quadros críticos decorre do extravasamento de plasma por aumento da permeabilidade capilar.¹¹ Tal quadro acarreta choque circulatório e acúmulo de líquidos em terceiro espaço.¹¹ As principais manifestações são: desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica como o coração, os pulmões, os rins, o fígado e o SNC.¹¹ Derrame pleural e ascite podem ser clinicamente detectáveis em função da intensidade do extravasamento e da quantidade excessiva de fluidos infundidos, o que pode ser mensurado pela elevação do hematócrito que é diretamente proporcional à gravidade.¹¹ O choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido através do extravasamento, o que geralmente é manifestado entre os dias quatro ou cinco da doença, na maioria dos casos, precedido por sinais de alarme.¹¹ Esses processos podem levar de 24 a 48 horas, por isso os profissionais em saúde devem ficar atentos às rápidas alterações hemodinâmicas.¹¹

O choque circulatório na dengue apresenta rápida instalação com duração reduzida.¹² Os desfechos podem incorrer no óbito do paciente em um intervalo de 12 a 24 horas ou recuperação rápida, após terapia de ressuscitação apropriada.¹² A hipoperfusão de órgãos decorrente de choque prolongado pode resultar no comprometimento progressivo dos órgãos, bem como, em acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada.¹² Isso, por sua vez, pode levar a hemorragias graves, causando redução do hematócrito que concorre para agravo do estado hemodinâmico do paciente enfermo.¹²

Tal situação, pode comprometer drasticamente a função cardiovascular, tendo como principal manifestação a redução da fração de ejeção que pode evoluir para insuficiência cardíaca e adensar componente de choque cardiogênico ao quadro.¹² Outra possibilidade de acometimento cardíaco por dengue decorre das miocardites caracterizadas, principalmente, por alterações do ritmo, inversão da onda T e do segmento ST com disfunções ventriculares podendo ter elevação das enzimas cardíacas.¹² Além disso, é possível que ocorra acometimento respiratório com manifestação por via da síndrome do desconforto respiratório e pneumonites.¹² A insuficiência renal aguda é pouco frequente e geralmente cursa com pior prognóstico.¹²

Uma das complicações mais temidas é a hemorragia maciça que decorre de alterações vasculares, plaquetopenia e coagulopatia de consumo.¹¹ Nesse contexto, é de suma importância a investigação clínica e laboratorial, com prova do laço, TAP, TTPA, plaquetometria, produto de degradação da fibrina, fibrinogênio e D-dímero.¹¹ A hemorragia, quando é do aparelho digestivo, costuma acometer pacientes com a presença de úlcera péptica ou gastrites e, também, pode ocorrer devido ingestão de ácido acetil salicílico (AAS), anti-inflamatórios não esteroides e anticoagulantes.¹¹ É importante ressaltar que a ocorrência de hemorragias não está obrigatoriamente associada à trombocitopenia ou a hemoconcentração.¹¹ No entanto, o prolongamento do estado de hipovolemia está relacionado com a ocorrência de sangramentos importantes, desse modo, a ressuscitação volêmica precoce e adequada é fundamental para a prevenção de fenômenos hemorrágicos relacionados a coagulopatia de consumo.¹¹

A quase totalidade dos óbitos por dengue é evitável e depende, na maioria das vezes, da qualidade da assistência prestada e da organização da rede de serviços de saúde.^{1,9} Para tanto, são imprescindíveis o diagnóstico precoce e acompanhamento fidedigno do reestadiamento dos casos para reposição volêmica e medidas de suporte céleres.^{1,9} De forma correlata, revisão da história clínica e exame físico são de suma

importância.^{1,9}

É indispensável que a equipe de atendimento tenha conhecimento a respeito dos critérios de internação hospitalar.^{1,9} Para tanto, é proposto pelo Ministério da Saúde a classificação em 4 grupos com o intuito de estratificar os pacientes de acordo com o risco e melhor guiar a terapêutica.^{1,9} No grupo A, estão os sujeitos com quadro ausente dos sinais de gravidade, sem risco social e comorbidades, nesse caso o acompanhamento é ambulatorial.^{1,9} No grupo B, ficam aqueles, também, sem os sinais de riscos iminentes, porém apresentam relativa condição especial ou com risco social e comorbidades, deve-se observar e realizar exames com posterior reavaliação clínica para indicar acompanhamento ambulatorial ou internação hospitalar.^{1,9} Já a presença de sinais de alarme, mas com ausência de gravidade estratifica o paciente no grupo C e deve ser indicada a internação até a estabilização do quadro.^{1,9} E, por fim, no grupo D, estão aqueles indivíduos que, além da presença dos sinais de gravidade, apresentam quadro de choque circulatório, sendo indicado internação em leito de emergência ou UTI.^{1,9}

De forma geral, todo paciente que apresente sinais de alarme, choque, sangramento grave, disfunção de perfusão de órgãos alvos, recusa a ingestão de alimentos e líquidos, comprometimento respiratório, impossibilidade de seguimento, comorbidades descompensadas e outras situações avaliadas a critério médico devem ser internados.⁹ Nesse cenário, a manutenção da função circulatória é, sem dúvida, a principal meta a ser perseguida.¹³ É preciso pesquisar atentamente sinais de hipoperfusão e, quando identificada a presença destes, instalar dois acessos vasculares periféricos de grosso calibre e iniciar reposição volêmica.¹³ Nos casos de persistência do choque, após início da hidratação, é necessário puncionar veia central e instalar medida de Pressão Venosa Central (PVC).¹³ Na presença de PVC baixa ou normal, deve-se manter infusão de volume até normalização de PA, sinais de congestão pulmonar, ou elevação importante da PVC.¹³ Já nos pacientes que se apresentam com PVC alta é preciso fazer uso de dopamina na dose inicial de 5 µg/kg/min com aumento progressivo das doses até a estabilização dos parâmetros hemodinâmicos.¹³ Em casos notadamente mais graves, é preciso que a equipe acione vaga em Centro de Terapia Intensiva (CTI).¹³ De forma distinta, mas correlata, é fundamental avaliar a necessidade de hemoderivados, principalmente, nos pacientes que apresentem hemorragias ou queda significativa de hemoglobina com coagulograma alterado, corrigir, especificamente, distúrbios da hemostasia, utilizando plasma fresco congelado (10 ml/Kg), plaquetas (1

unidade/7Kg) e, caso pertinente, crioprecipitado (1 unidade/10Kg).¹³

Um grupo que precisa ser manejado com muita cautela devido ao maior risco de complicações são as gestantes infectadas pela dengue.¹⁴ Pois, essa arbovirose pode aumentar o risco de trabalho de parto prematuro, de óbito intrauterino, de sofrimento fetal agudo e, quando a infecção na gestante acontece na última semana de gestação, pode ocorrer a transmissão congênita.¹⁴ As manifestações mais comuns do extravasamento capilar são taquicardia, hipotensão postural e hemoconcentração.¹⁴ Pacientes com esse perfil, desafiam a hipótese diagnóstica, haja vista que as manifestações clínicas da doença possam ser confundidas com alterações fisiológicas da gravidez.¹⁴ Quando a infecção acontece no terceiro trimestre, o risco de hemorragias materna e fetal aumenta de forma considerável.¹⁴ Episódios de hemorragias em gestantes quando infectadas pelo arbovírus, têm prevalência nos primeiros dias da doença.¹⁴ A mulher grávida, com suspeita de infecção pela dengue, deve realizar hemograma e contagem de plaquetas já na avaliação inicial, os demais exames devem seguir os protocolos comuns aos demais sujeitos acometidos.¹⁴ Registre-se que o manejo clínico destas pacientes deve ser em consonância com o estadiamento clínico do paciente.¹⁴

Além das gestantes, outro grupo que merece atenção especial são as crianças, principalmente, quando menores de dois anos.¹⁴ Nesse grupo, a dengue pode se manifestar de forma inespecífica, dificultando o diagnóstico precoce.¹⁴ Recomenda-se ficar atento aos indicativos de dor intensa, cefaleia, artralgia e mialgia.¹⁴ Nesse caso, o contexto clínico epidemiológico é relevante no processo de suspeição diagnóstica e fundamental para o início precoce da terapêutica adequada.¹⁴

Em pacientes graves, com evolução favorável, é preciso ter bastante cautela na determinação da alta hospitalar.¹⁵ É imprescindível que o paciente preencha os seguintes critérios: ausência de febre durante 48 horas (sem terapia antitérmica), melhora evidente do quadro clínico, estabilidade hemodinâmica durante 48 horas, hematócrito normal por no mínimo 24 horas e plaquetas em ascensão e acima de 50.000.¹⁵ Na ausência de qualquer um desses critérios a alta deve ser proscrita.¹⁵

CONCLUSÃO

O controle da dengue na atualidade é um desafio complexo para a saúde pública do nosso País, haja vista a diversidade de elementos que podem contribuir para a disseminação do vetor e a continuidade de surtos epidêmicos. Dentre esses aspectos, destacam-se o surgimento de aglomerados urbanos, inadequadas condições de habitação e vida da população, irregularidade no abastecimento de água, destinação

imprópria de resíduos, mudanças climáticas provocadas pelo aquecimento global etc. A principal medida para romper a cadeia de transmissão é, sem dúvida, o controle do mosquito transmissor. As medidas individuais são importantes e consistem na erradicação de focos que possam se comportar como criadouros domiciliares do vetor. Além disso, investir na educação em saúde junto a população é imprescindível.

O reconhecimento e estratificação precoce são medidas de suma importância no combate, haja vista que o quantitativo de notificações de quadros graves e óbitos ocasionados por dengue estão em ascensão no Brasil. Assim, é imperativo qualificar a força de trabalho que atua nas unidades básicas de saúde e emergência para celeridade no diagnóstico e encaminhar terapêutica adequada. O cuidado intensivo em leito de terapia intensiva com ressuscitação volêmica adequada, uso de aminas vasoativas, ventilação artificial são mecanismos que podem ser decisivos na reversão das expressões mais agudas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue Série A. Normas e Manuais Técnicos Brasília/DF, 2009. Acesso em: 02 Dez 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_de_dengue.pdf
2. Braga IA Valle D. *Aedes aegypti*: history of control in Brazil. Epidemiol. Serv. Saúde v.16 n.2 Brasília jun. 2007. Acesso em: 20 Out 2019. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000200006
3. Feres VC, Martelli CM, Turchi MD, Junior JB, Nogueira RM, Rocha BA, et al. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. J Clin Virol. 2006; 37:179-83. Acesso em: 20 Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962821>
4. Thavara U, Tawatsin A, Chansang C, Kong-ngamsuk W, Paosriwong S, Boon-Long J, et al. Larval occurrence, oviposition behavior and biting activity of potential mosquito vectors of dengue on Samui Island, Thailand. J Vector Ecol. 2001; 26:172-80. Acesso em 20 Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813654>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança. Brasília / DF 2016 5ª edição. Acesso em: 15 Nov 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>
6. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis. 2001; 2:33-42. Acesso em: 02 Nov 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(01\)00171-2/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(01)00171-2/fulltext)
7. Xavier AR, Borghi DP, Kanaan S. et al. Manifestações clínicas na dengue Diagnóstico laboratorial. J. bras. med;102(2), março-abril 2014. Acesso em 02 Nov 2019. Disponível em:

<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=712222&indexSearch=ID>

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 3ª edição. Brasília 2005. Acesso em: 03 Nov 2019. Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_adulto_crianca_3ed.pdf

9. Organização Mundial de Saúde. OMS. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 3. ed. Geneva: WHO Press, 2009. Acesso em: 02 Nov 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>

10. Lupi O, Carneiro CG, Coelho ICB. Mucocutaneous manifestations of dengue. Acesso em: 03 Nov 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0365-05962007000400002&lng=en&nrm=iso

11. Gubler DJ, Kuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. New York. Clin Microbiol Rev. 1998 Jul;11(3):480-96. Acesso em 20 Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9665979>

12. Moura AD. Choque em paciente com dengue – Abordagem inicial. Curso de treinamento dos profissionais de saúde da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte: Abordagem clínica da febre hemorrágica do dengue e síndrome do choque. Acesso em: 20 Out 2019. Disponível em: <http://www.pbh.gov.br/smsa/bhdengue/protocolodengue.pdf>

13. Verdeal JCR, Filho CR, Vanzillotta, C, Macedo GL, Bozza, FA, et al. Recomendações para o manejo de formas graves de dengue. Rev Bras Ter Intensiva, v. 23, n. 2, p. 125-132, 2011. Acesso em: 03 Nov 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a04v23n2.pdf>

14. Moura AS, et al. Protocolo para atendimento aos pacientes com suspeita de dengue. Gerência de Comunicação Social Secretaria Municipal de Saúde Belo Horizonte 2013. Acesso em 20 Out 2019. Disponível em: <https://site.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/sites/30/2015/02/Dengue-PBH-2017-06-03-2017.pdf>

15. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Brasília, 2002. 20p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos, nº 176) Acesso em: 02 Nov 2019. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_aspecto_epidemiologicos_diagnostico_tratamento.pdf

LESÕES ASSOCIADAS A PRÁTICA DO CROSSFIT®

INJURIES ASSOCIATED WITH CROSSFIT® PRACTICE

Spencer A. Oliveira¹; Flávio Morgado²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: lesões; esporte; performance; ginástica; levantamento de peso,
Keywords: Lesion; Sport; Performance; Gymnastics; Weightlifting; Crossfit®.

RESUMO

Introdução: O Crossfit® é um programa de condicionamento e treinamento em que os treinos englobam uma grande variedade de exercícios, porém destacam-se importantes riscos de lesão em programas de condicionamento extremo como este (1). Dados pesquisados mostram que a região corporal mais acometida por lesões foram os ombros, seguidos por costas, joelhos, região lombar e braços/cotovelos (2). **Objetivo:** realizar uma revisão narrativa da literatura sobre as lesões em praticantes da modalidade esportiva Crossfit® e identificar qual segmento corporal é mais acometido. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa de literatura por meio de sistemas de busca na área médica nacional e internacional em bases de dados do PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Foram usados os descritores lesões, esporte, performance, ginástica, levantamento de peso e Crossfit®. **Resultados e discussão:** A alta complexidade dos movimentos na prática do Crossfit® pode predispor lesões, as quais podem surgir devido à técnica de baixa qualidade, carga excessiva, falta de alongamento muscular, pouca mobilidade, falta de orientação e professores desqualificados. Exercícios como overhead squat, push press, snatch, kettlebell swing e squat snatch possuem uma elevada amplitude de movimento dos ombros, sendo estes os mais acometidos na prática do esporte. **Conclusão:** As regiões mais acometidas são ombros seguidos de costas e joelhos. Quando comparado a outros esportes de características semelhantes (volume, duração intensidade e ausência de contato) a taxa de incidência de lesões na prática de Crossfit® foi baixa. O sexo masculino mostrou maior frequência de lesões, mas muitas vezes já obtidas em outros esportes. Idade não foi relacionada com taxas de lesões em nenhum dos estudos.

ABSTRACT

Background: Crossfit® is a conditioning and training program where workouts cover a

¹ Aluno do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)

² Orientador e Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)

wide variety of exercises, but there are important risks of injury in extreme conditioning programs like this one. Studies showed that shoulders are the most affected region of body, followed by back, knees, lower back, arms and elbows. **Aims:** To conduct a narrative review of the literature on injuries in practitioners of Crossfit® and establish what body segment is most affected. **Methods:** A narrative literature review was performed at national and international medical search engines as PubMed, SciELO and Google Scholar databases. We used the keywords injury, sport, performance, gymnastics and weightlifting. **Results:** The complexity of movements with the practice of Crossfit can lead to injuries, that can be more prevalent due to low quality techniques, excessive load, lack of muscle stretching, little mobility, lack of guidance and unqualified teachers. Exercises like overhead squat, push press, snatch, kettle bell swing and squat snatch have a high range of shoulder movement that are the most affected in the practice of the sport. **Conclusions:** The most affected regions of the body are shoulders followed by back and knees. When compared to other sports of similar characteristics (volume, duration, intensity and absence of contact), the rate of injuries in Crossfit® practice was low. Males showed a higher frequency of injuries, but often already obtained in other sports. Age was not related to injury rates in any of the studies.

INTRODUÇÃO

O Crossfit® foi inventado por Greg Glasman, um amante dos esportes. Na ginástica ele enxergou um novo horizonte para desenvolver suas aptidões físicas (1). Decidido a aperfeiçoar seus métodos abriu seu próprio espaço, chamado SPA fitness, onde combinava movimentos de atletismo, ginástica e levantamento de peso olímpico em alta intensidade e com variações constantes. Em 2001, inaugurou a primeira Box de Crossfit® em Santa Cruz onde os primeiros seguidores começavam a se juntar (2). A categoria se expandiu deixando de ser apenas uma modalidade de condicionamento físico e, passou a ser um esporte competitivo (3). Em 2007 ocorreu à primeira competição mundial, conhecida como Crossfit® Games, o que consolidou o esporte no cenário mundial. (4).

O Crossfit® é um programa de condicionamento e treinamento que cada vez mais ganha destaque entre a população ativa fisicamente. Este esporte foi desenvolvido inicialmente para treinamento militar e baseia-se em um conjunto de exercícios complexos incluindo levantamento de peso, ginástica olímpica, corrida e movimentos balísticos. Geralmente os exercícios são combinados, com rotinas de exercícios de alta intensidade e, são realizados de forma rápida, repetitiva e com tempo de restauração

restrito ou inexistente entre as séries (3).

Os treinos englobam uma grande variedade de exercícios, como movimentos cíclicos (corrida, remo, pular corda), levantamento de peso e movimentos ginásticos (saltos, subida de corda, e outras atividades com o peso corporal como elevação corporal na barra, flexões de braços e ginástica de argolas). Uma importante parte do treinamento do Crossfit®, e a de maior intensidade, são os chamados Workouts of The Day (WODs), nos quais o praticante tem uma meta de tempo ou de repetições de uma série de exercícios a ser cumprida. Alguns desses WODs, chamados de benchmarks, são padronizados e mundialmente conhecidos (4).

Um consenso produzido pelo Consortium for Health and Military Performance (CHAMP) e pelo American College of Sports Medicine (ACSM) reforçou os efeitos benéficos de programas de treinamento de alta intensidade como o Crossfit® (1). Alguns estudos mostram que a prática do esporte melhora a capacidade metabólica e o condicionamento físico ao avaliar a captação máxima de oxigênio, ao passo que outros abordam as altas taxas de lesões musculoesqueléticas (3). Evidências mostram que cerca de 5% dos praticantes da modalidade apresentam relação de dependência com a mesma, o que está significativamente associado à incidência/frequência de lesões. (5)

Uma lesão pode ser caracterizada como qualquer nova dor musculoesquelética, sensação ou evento traumático que leve a uma ou mais das seguintes opções: eliminação do treinamento e outras atividades físicas por mais de uma semana; alteração da duração, intensidade ou modo das atividades praticadas por mais de duas semanas; ou qualquer queixa física grave o suficiente para levar o indivíduo a procurar um profissional de saúde para diagnosticar ou tratar a lesão (6).

O Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM) sugere potenciais benefícios do Crossfit®, porém destaca importantes riscos de lesão em programas de condicionamento extremo como este. Tais programas envolvem a execução de alguns exercícios que, se realizados incorretamente ou excessivamente, podem ocasionar lesões musculoesqueléticas, ligamentares e até rabdomiólise. Dados pesquisados mostram que a região corporal mais acometida por lesões foram os ombros, seguidos por costas, joelhos, região lombar e braços/cotovelos (4).

A maioria das publicações acerca do tema é baseada em questionários aplicados a atletas de Crossfit®, levando em conta apenas a presença ou não de lesão. Nesse sentido nota-se a importância da realização de mais estudos, com metodologias diferentes, para aprofundar sobre os tipos e fatores associados às lesões, além de

considerar as variáveis envolvidas. Dessa forma, as condições implicadas nas principais lesões podem ser mais bem estudadas visando desenvolver e programar ações preventivas na prática da modalidade, tendo em vista o aumento do número de praticantes (2).

OBJETIVOS

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre as lesões em praticantes da modalidade esportiva Crossfit® e estabelecer qual segmento corporal é mais acometido, os tipos de lesões e as mais prevalentes de acordo com tempo de treinamento.

MÉTODOS

Foi feita uma revisão bibliográfica de literatura por meio de sistemas de busca na área médica nacional e internacional em bases de dados do PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Foram usados os descritores lesões, esporte, performance, ginástica, levantamento de peso e Crossfit®.

Foram encontrados 671 artigos, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 13 artigos. Os critérios de inclusão foram: 1) línguas inglesa ou portuguesa, 2) publicações dos últimos 10 anos; 3) leitura do resumo dos artigos, abordando a temática. Foram excluídos artigos: 1) que não abordavam a temática; 2) publicações em outras línguas que não o inglês e o português. As conclusões finais deste estudo se deram por meio de análise crítica dos artigos selecionados.

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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

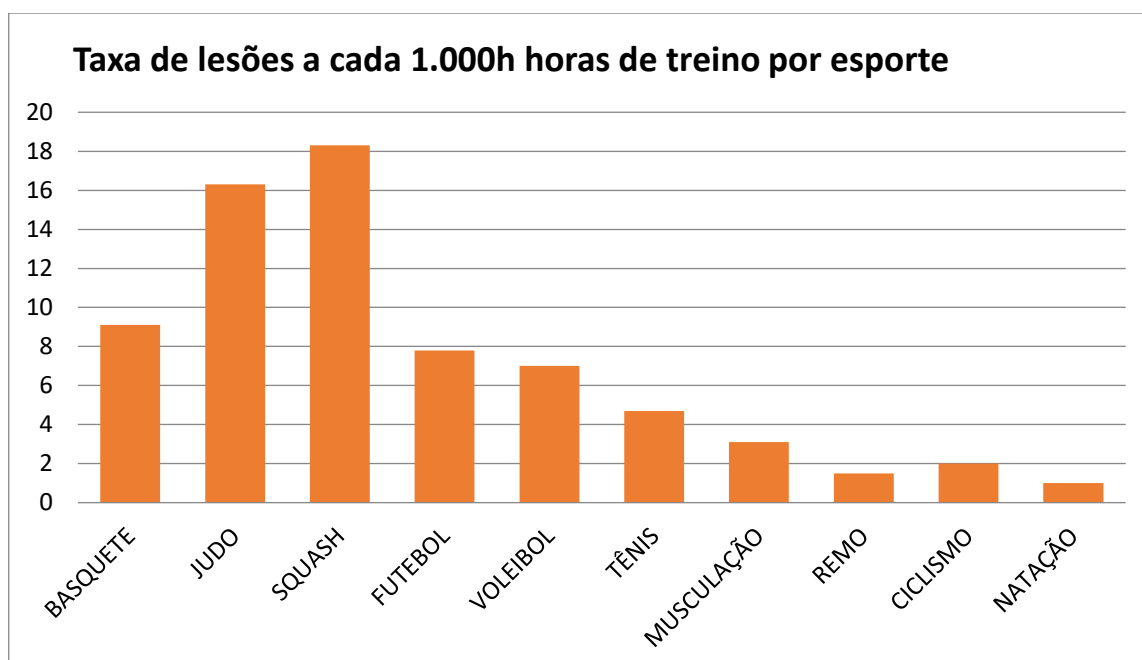
Devido à alta complexidade dos movimentos na prática do Crossfit®, os ombros, joelhos e costas são requisitados em praticamente todos os movimentos, seja para estabilização ou movimentação dinâmica. As lesões podem surgir devido à técnica de baixa qualidade, cargas excessivas, falta de alongamento muscular antes do treino, pouca mobilidade, falta de orientação e professores não qualificados. Uma importante observação deve ser feita sobre os treinos do Crossfit®, existe um padrão orientado pela Organização Crossfit® no qual o treino de 60 minutos se divide em alongamento, que dura em média 5 minutos, aquecimento com duração de 15 minutos, uma parte do treino chamada de Skill onde é ensinado e aprimorado algum movimento, como por exemplo, agachamento, pular corda e andar de cabeça para baixo, nos últimos 15 a 20 minutos

da aula ocorre o WOD (Work Out of the Day) onde é realizado um treino de alta intensidade contemplando os mais variados tipos de movimentos de forma competitiva entre os praticantes presentes. Em nenhum outro esporte se treina com alta intensidade todos os dias, dando tempo para os músculos se regenerarem e evitar sobrecarregar articulações, o que nos leva a questionar o treino diário do Crossfit® em que sua última parte é destinada a um circuito de extrema intensidade e competitividade (3).

As lesões do Crossfit® se assemelham às de esportes como levantamento de peso olímpico e ginástica, diferentemente de esportes onde há contato físico, como futebol e Rugby (7). Em 2016, Keogh apresentou taxas de lesões em diferentes modalidades como Strongman (taxa de lesão de 4,5 - 6,1 por 1000 horas), Bodybuilding (taxas de lesão de 0,24 - 1 por 1000 horas), e Highland Games (taxa de lesão de 7,5 por 1000 horas) (8). Uma taxa de 3.1 lesões a cada 1000 horas treinadas foi observada, sem a presença de rabdomiólise (7).

Em 2003, Parkkari relatou a taxa de lesões por 1000 horas de participação em esportes (Gráfico 01). Uma relação importante foi observada entre lesões anteriores e a prevalência de novas lesões em indivíduos participantes de Crossfit®. Atletas com lesões de articulação estão 3.75 vezes mais propensos a uma nova lesão (9).

Gráfico 01. Taxa de lesões a cada 1.000h horas de treino por esporte.



Fonte: Active Living and Injury Risk; J. Parkkari 2003 (7)

Os ombros e joelhos são as principais regiões acometidas por lesões em treinos de Crossfit® (Tabela 01). Segundo Aune, exercícios como overhead squat, push press, snatch, kettlebel swing e squat snatch possuem uma elevada amplitude de movimento

dos ombros, característica que pode levar a lesão, pois movimentos acima da linha articular do ombro podem predispor a lesões devido à redução do espaço subacromial (10).

Tabela 01. Frequência e tipo de lesões no Crossfit.

Frequência e tipo de lesões no Crossfit®			
Referência	Lesões em 1000 horas treinadas	Prevalência	Regiões lesionadas
Montalvo, 2017.	2,3	26%	Ombro, joelho e costas.
Aune, 2017.	2,71	34%	Ombro, joelho e costas.
Moran, 2017.	2,1	12,80%	Ombro, joelho e punho.
Weisenthal, 2014.	2,4	19%	Ombro, joelho e costas.
Hak, 2013.	3,1	73,50%	Ombro, joelho, braço e costas.

Fonte: Active Living and Injury Risk; J. Parkkari 2003 (7)

O estudo de Summit identifica os principais movimentos de ginástica causadores de lesões nos ombros, sendo eles o kipping pull-up, push-up, ring-dips e o ring muscle up. Das lesões originadas de movimentos de ginástica, 41% são nos ombros. A diminuição da estabilização da articulação escápula torácica está associada à causa da lesão (11). A sobrecarga da articulação glenoumeral, está associada a um desequilíbrio muscular devido à discinesia escapular (12).

O levantamento de peso olímpico é um dos pilares do Crossfit®, com movimentos como Overhead Squat, clean and Jerk e snatch os quais exigem que a articulação do ombro fique em posição de flexão extrema, realizem abdução e rotação interna, o que aumenta as chances de lesões (13). A técnica inadequada e o esforço excessivo foram os fatores apontados por atletas como causadores de lesões (14).

Estima-se que as lesões do ombro representem 54% do total de lesões no crossfit. Além de serem vistas no consultório estas lesões são frequentemente vistas no pronto-atendimento (15).

As principais lesões são:

- 1) Pinçamento subacromial causado pelo impacto do manguito rotador entre a grande tuberosidade e o arco coracoacromial ou a articulação acromioclavicular;
- 2) Discinesia escapular;
- 3) Lesões do manguito rotador;
- 4) Instabilidades glenoumeral;
- 5) Lesões do tendão do bíceps proximal;
- 6) Lesões labrais superiores (SLAP);
- 7) Lesões da articulação acromioclavicular (15).

O Crossfit® conta com outras modalidades além de LPO, ginástica e atletismo,

como natação, remo e arremesso, o qual envolve movimentos básicos de arremesso, principal fator para lesão em ombros. A biomecânica muitas vezes justifica o tipo de lesão apresentada pelo atleta, como o ombro do nadador ou a remada no remo. Os esportes mais afetados no estudo estavam relacionados ao movimento do arremesso; foram descritas 13 lesões em nadadores entre 61 atletas observados (11).

Exames complementares, como radiografia, ultrassonografia e ressonância magnética são de importante auxílio no diagnóstico de lesões em ombro de atletas. A sensibilidade e especificidade se tornaram melhores nos últimos anos, para lesões ligamentares e labrais, aumentando a precisão de diagnóstico, principalmente em ombro de atletas de alta intensidade. Durante o exame de ressonância magnética fica evidente o impacto pósterio superior da glenóide ou translação anterior da cabeça umeral aumentada o que auxilia no diagnóstico diferencial de ombro doloroso em atletas arremessadores e que praticam esportes de alta mobilidade do ombro (11).

Atletas que normalmente se queixam de dor e que possuem instabilidade estão muitas vezes entre casos de luxação redicivante do ombro e luxação primária incapacitante necessitando de tratamento cirúrgico para volta ao esporte (16).

As queixas de dores e dificuldade de movimento nos ombros e diagnóstico confirmado de instabilidade multidirecional e impacto pósterio-superior da glenóide, na maioria dos casos, estavam associados aos esportes com movimento do arremesso: natação, vôlei e handebol. Apesar de movimentos de levantamento de peso olímpico e ginástica não se caracterizarem como movimentos de arremesso, a prática de tais esportes é diferente no Crossfit® (3), pois muitas vezes nos treinos é priorizada a velocidade com a qual se completa o exercício e não a sua forma, ocasionado movimentos explosivos utilizando cargas altas e sobrecarregando as articulações de ombros e joelhos.

A supervisão inadequada ou a falta de capacitação dos profissionais que ensinam o Crossfit® estão diretamente relacionadas ao aumento de lesões na prática do esporte (10). O entendimento da fisiologia do esporte é essencial para administrar aulas de Crossfit® devido à complexidade de movimentos e a grande intensidade em que são realizados os treinos. O requisito para se tornar um professor de Crossfit® não inclui curso superior em educação física, mas sim um curso preparatório da empresa Crossfit® com duração de apenas dois dias, chamado de “Level 1”. Este curso muito curto tem como objetivo preparar e ensinar os principais movimentos da prática do Crossfit®, mas movimentos de ginástica e levantamento de peso olímpico requerem um treinamento

específico e mais duradouro para que um indivíduo possa realmente aprender ao ponto de poder ensinar (2).

O estudo de Moran (2017) mostra que os fatores de risco que tiveram maior inferência a lesões foram: o sexo masculino em relação ao feminino ($4.62 \neq 1.00$), lesões prévias ($2.83 \neq 1.00$) e assimetrias (13). O fato de o Crossfit® ser um esporte relativamente novo traz a dificuldade de obter dados mais fidedignos em relação ao aparecimento de lesões, pois muitos praticantes de Crossfit® participavam de outras atividades físicas que poderiam ser o fator de uma lesão que só apareceria mais tarde na prática do Crossfit®.

A popularização do Crossfit® nos últimos anos atraiu diversas pessoas que já praticavam outros esportes e que em algum momento já tinham se lesionado. Em indivíduos com lesões prévias foi observado que eles possuem 3,75 vezes maior probabilidade de se lesionar novamente na prática do Crossfit®, em relação ao ombro especificamente (8). Atletas que lesionaram o ombro previamente possuem oito vezes mais chance de nova lesão quando se compara a atletas nunca antes lesionados. Os estudos selecionados nesta revisão possuem limitações, estes investigaram as lesões dos praticantes por meio do auto-relato e questionários, logo a acurácia e veracidade de algumas respostas pode ter sido prejudicada. Além disso, a maioria dos estudos caracterizou-se como retrospectiva, ou seja, baseada em dados do passado. Por ser um esporte novo no qual a sua prática competitiva é recente, os estudos encontram enorme dificuldade em encontrar participantes que se enquadram nos estudos.

CONCLUSÕES

Conclui-se que as regiões mais acometidas são ombros seguidos de costas e joelhos. Mas quando comparadas a outros esportes de características semelhantes (volume, duração intensidade e ausência de contato) a taxa de incidência de lesões na prática de Crossfit® foi baixa. O sexo masculino mostrou uma maior frequência de lesões, mas muitas vezes já obtidas em outros esportes. Idade não foi relacionada com taxas de lesões em nenhum dos estudos selecionados, mas isso não pode ser usado como parâmetro para determinar uma faixa etária de segurança para a prática do Crossfit®.

REFERÊNCIA

1. Sprey JWC, Ferreira T, de Lima MV, Duarte A, Jorge PB, Santili C. An Epidemiological Profile of Crossfit® Athletes in Brazil. *Orthop J Sports Med.* agosto de 2016;4(8).
2. Parkkari J, Kannus P, Natri A, Lapinleimu I, Palvanen M, Heiskanen M, et al. Active

living and injury risk. Int J Sports Med. abril de 2004;25(3):209–16.

3. Dominski FH, Siqueira TC, Serafim TT, Andrade A. Perfil de lesões em praticantes de Crossfit®: revisão sistemática. Fisioterapia e Pesquisa. junho de 2018;25(2):229–39.

4. Understanding Crossfit® by Greg Glassman [Internet]. Crossfit® Journal. [citado 3 de fevereiro de 2020].

5. Article - Crossfit®: Forging Elite Fitness [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2020].

6. Hak PT, Hodzovic E, Hickey B. The nature and prevalence of injury during Crossfit® training. J Strength Cond Res. 22 de novembro de 2013;

7. Keogh JWL, Winwood PW. The Epidemiology of Injuries Across the Weight-Training Sports. Sports Med. março de 2017;47(3):479–501.

8. Lopes Pedro, Bezerra Flávia Helena Germano, Filho Antônio Nadson, Brasileiro Ismênia, Neto Prodamy Pacheco, Júnior Francisco Santos. Lesões osteomioarticulares entre os praticantes de crossfit. Motri.

9. Dominski FH, Siqueira TC, Serafim TT, Andrade A. Perfil de lesões em praticantes de Crossfit®: revisão sistemática. Fisioterapia e Pesquisa. junho de 2018;25(2):229–39.

10. Aune KT, Powers JM. Injuries in an Extreme Conditioning Program: Sports Health [Internet]. 19 de outubro de 2016 [citado 3 de fevereiro de 2020];

11. Gross ML, Brenner SL, Esformes I, Sonzogni JJ. Anterior shoulder instability in weight lifters. Am J Sports Med. agosto de 1993;21(4):599–603.

12. Clinical implications of scapular dyskinesis in shoulder injury: the 2013 consensus statement from the ‘scapular summit’ | British Journal of Sports Medicine [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2020].

13. Moran S, Booker H, Staines J, Williams S. Rates and risk factors of injury in Crossfit®TM: A prospective cohort study. The Journal of sports medicine and physical fitness. 13 de janeiro de 2017;57.

14. Tibana RA, de Farias DL, Nascimento DC, Da Silva-Grigoletto ME, Prestes J. Relação da força muscular com o desempenho no levantamento olímpico em praticantes de Crossfit®®. Revista Andaluza de Medicina del Deporte. 1o de abril de 2018;11(2):84–8.

15. Cohen B. Lesões músculo-esqueléticas no ombro do atleta: mecanismo de lesão, diagnóstico e retorno à prática esportiva*. Revista Brasileira de Ortopedia [Internet]. 2001 [citado 3 de fevereiro de 2020];36(10

16. Silva RT da. Lesões do membro superior no esporte. Revista Brasileira de Ortopedia. 2010;45(2):122–31

A PRESCRIÇÃO DE OPIÓIDES E SUAS CONSEQUÊNCIAS

OPIOID PRESCRIPTION AND CONSEQUENCES

Tadeu L. Eira¹; Guilherme A. B. C. Alencar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Analgésicos opioides, transtornos relacionados ao uso de opioides e tratamento de substituição de opiáceos.

Keywords: Opioid analgesics, opioid-related disorders and opioid substitution treatment.

RESUMO

Introdução: O ópio é descrito há pelo menos quatro milênios, e seus derivados aproximadamente um século ou mais. Sendo o seu uso, na indicação correta a base de uma conduta correta e segura. No entanto, diversas são as inadequações na prática clínica atual, onde seu emprego de maneira precisa e monitorada ainda é considerado um desafio ao profissional de saúde no mundo contemporâneo. **Objetivo:** Apresentar a indicação da terapia com opioides, rotação de opioides, abuso, dependência e efeitos adversos, com o intuito de otimizar os resultados da terapêutica com essa classe de fármacos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, com busca sistemática de artigos e revisões na literatura. Pesquisas eletrônicas foram feitas nas bases de dados PUBMED e no LILACS. Utilizando os seguintes descritores: Analgésicos opioides, transtornos relacionados ao uso de opioides e tratamento de substituição de opiáceos. A partir destes descritores, foram selecionados 15 artigos. **Conclusão:** Os opioides podem ser utilizados como um dos meios para reduzir a dor dos pacientes, desde que seja de forma controlada e respeitando as particularidades de cada indivíduo e da substância. As orientações disponíveis atualmente nos guiam para uma conduta mais coerente, que visa uma melhor condição de vida e diminuição do risco de suas complicações.

ABSTRACT

Background: Opium has been described for less than four millennia and its derivatives for less than a century or more. If indicated in the correct proportion, is the basis of an appropriate and safe conduct. However, there are several inadequacies in current clinical practice, where its precise and monitored use is still considered a challenge to health

¹ Aluno do Curso de Medicina da Unifeso

² Professor do Curso de Medicina da Unifeso

professionals in the contemporary world. **Objectives:** To present the indication for opioid therapy, opioid rotation, abuse, dependence and adverse effects, in order to optimize the results of therapy with this class of drugs. **Methods:** A literature review was performed, with a systematic search for articles and literature reviews. Electronic searches were performed in the PubMed and LILACS databases. Using the following descriptors: “Opioid analgesics, opioid-related disorders, and opioid substitution treatment”. From these descriptors, 15 articles were selected. **Conclusion:** Opioids can be used for reducing the pain of the patients, as long as they are carefully administrated and the healthcare practitioner respects individual and substance peculiarities. As the guidelines currently available guide us to a more coherent conduct, which aims at a better life condition and reduce the risk of complications.

INTRODUÇÃO

O termo opiáceo faz referência aos compostos encontrados no ópio, cuja origem deriva de *opos*, vocábulo grego para “suco”, pois eram derivados da resina retirada da papoula (*Papaver somniferum*).^(1,2,3) Existem registros do cultivo da planta de onde é extraído o ópio desde 3400 a.C na antiga região da Mesopotâmia, tendo o seu uso acompanhado todo o desenvolvimento da civilização.⁽⁴⁾

Em 460 a.C Hipócrates desmitificou os atributos mágicos do ópio e reconheceu seu uso como narcótico no tratamento de doenças e nas epidemias.⁽⁴⁾ Em 1803 Friedrich Sertürner sintetizou a morfina e em 1827 começa a sua produção industrial na Alemanha.⁽⁴⁾ Em 1843, o Dr Alexander Wood descobre a formulação injetável da morfina, com diminuição no período de ação e aumento da sua potência.⁽⁴⁾

Os opioides podem ser classificados em naturais, sintéticos e semissintéticos. (tabela 1)⁽⁴⁾ Os naturais são extraídos diretamente da papoula, enquanto os semissintéticos são o produto de uma modificação parcial da substância original, sendo a heroína (diacetilmorfina) a primeira a ser descrita na literatura médica em 1874.⁽⁴⁾

Quadro 1- Classificação dos Opiáceos/Opioides

	CLASSIFICAÇÃO DOS OPIÁCEOS/ OPIOIDES
NATURAIS	Ópio, morfina, codeína
SEMISSINTÉTICOS	Heroína, oxicodona, hidroxidona, oximorfona, hidroximorfona
SINTÉTICOS	Metadona, meperidina, petidina, fentanil
AGONISTAS-ANTAGONISTAS	Buprenorfina, nalbufina,
ANTAGONISTAS PUROS	Naltrexona, naloxona

Fonte: Classificação dos opiáceos e opioides, de acordo com a Diretriz sobre Abuso e Dependência dos Opioides e Opiacéos, 2012.⁽⁴⁾

Os opioides são substâncias de origem e estruturas químicas diferentes porém com efeitos clínicos semelhantes, atuando no sistema nervoso central e órgãos periféricos.^(2,4) Atuam como agonistas dos receptores pré ou pós sinápticos em pelo menos cinco receptores específicos que se localizam nas áreas sensoriais límbicas e do hipotálamo, na amígdala e região cinzenta periaquedutal.(tabela 2)^(2,4,5) Receptores esses envolvidos principalmente na percepção da dor, respiração, sistema de recompensa, pressão sanguínea e estado de vigília.^(2,4)

Quadro 2 - Receptores Opiáceos

	RECEPTORES OPIACÉOS
Mu (μ)	Subtipo 1- é responsável pelos sintomas de analgesia, euforia e depressão respiratória Subtipo 2- medeia efeitos gastrintestinais, como obstipação
Kappa (κ)	Medeia analgesia, sedação, miose, disforia e sintomas psicomiméticos, como despersonalização e desrealização
Delta (σ)	Medeia analgesia e pode estar associado à mudança de humor
Épsilon (ϵ)	Pode estar associado a sedação
Sigma (δ)	Associado à mudança de humor e talvez alucinações. Ação antitussígena

Fonte: Receptores opiáceos, de acordo com a Diretriz sobre Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos, 2012.
 (2,4,5)

OBJETIVOS

Primário: Apresentar as principais ferramentas utilizadas no manejo clínico adequado na terapia com opióides.

Secundários: Apresentar os principais riscos do emprego de opióides de forma inadvertida

MÉTODOS

Pesquisas eletrônicas foram feitas nas bases de dados PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), e no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Ao buscar nas bases de dados citadas acima, o tema escolhido (prescrição de opioides e suas consequências), foi encontrado um total de 121.644 artigos, sendo utilizados os seguintes descritores: Analgésicos opioides, transtornos relacionados ao uso de opioides e tratamento de substituição de opiáceos. Remaneceram um total de 51 artigos, a partir dos filtros empregados: (I) ter a presença das palavras chaves (II) conter o assunto principal, (III) idioma português e inglês, (IV) disponibilidade da versão completa do artigo, (V) o presente artigo ser uma revisão sistemática e (VI) ser uma revisão feita até 17 anos atrás.

A partir dos filtros utilizados foram excluídos desta revisão bibliográfica 36 artigos por não abordarem adequadamente o tema em questão.

A pré-escolha dos artigos foi feita através da leitura do título e resumo dos artigos em questão. E após essa pré-seleção, permaneceram no estudo 15 artigos, sendo os mesmos lidos na íntegra.

DISCUSSÃO

Os opioides tem se tornado cada vez mais conhecidos no tratamento das condições da dor constante, de intensidade moderada a grave.⁽⁶⁾ Sendo considerados a droga de escolha para o tratamento da dor aguda pós-operatória, grandes queimados, pacientes politraumatizados e em dor crônica.^(4,5) A utilização dessas drogas na psiquiatria é bem restrita, sendo o seu uso indicado em dependentes de opioides tanto na fase de desintoxicação quanto na fase de manutenção.⁽⁴⁾

A Organização Mundial de Saúde (OMS) criou em 1986 um sistema escalonado para o tratamento da dor oncológica, esse sistema é um algoritmo simples e razoável e baseia-se na intensidade da dor graduada pelos pacientes.⁽⁴⁾ Recentemente, foi proposto que um quarto degrau, chamado de “intervencionista” poderia ser adicionado a escala original da OMS uma vez que nem todas as dores conseguem ser apaziguadas com os três demais degraus.(tabela 3)⁽⁷⁾

Quadro 3 – Escala Modificada da Dor

ESCALA MODIFICADA DA DOR	
4º Degrau	Bloqueios regionais, opioides fortes, adjuvantes e suporte psíquico
3º Degrau	Opioides fortes e adjuvantes
2º Degrau	Analgésicos simples, AINES, opioides fracos (VO) e adjuvantes
1º Degrau	Analgésicos simples, AINES, e adjuvantes

Fonte: Escala modificada da Dor, de acordo com a Rev Dor. São Paulo, 2013. ⁽⁷⁾

Aplicar a terapia com opioides exige mais do que apenas dizer ao paciente para seguir a prescrição médica, pois a percepção da dor é diferente em cada indivíduo, sendo assim, nem todos os pacientes respondem de forma igual ao mesmo medicamento.⁽⁶⁾ Características como idade, gênero e genética desempenham funções no resultado analgésico.⁽⁶⁾ Logo, a utilização de opióides sem o conhecimento adequado, tem o potencial de resultar num desfecho insatisfatório.⁽⁶⁾

Infelizmente, a maioria dos profissionais de saúde não possuem oportunidade de ter uma formação adequada para tratar e compreender a complexidade da dor. ⁽⁶⁾ Orientações sobre a dor são descritas em diversas sociedades/organizações, porém atualmente não há uma diretriz universal para o uso de opióides. ⁽⁶⁾

Além do sistema escalonado, a OMS possui outras recomendações no uso de analgésicos em geral, sendo elas:^(4,8)

- As medicações devem ser utilizadas preferencialmente pela via oral
- Os analgésicos devem ser dados “pelo relógio”, ou seja, em intervalos fixos
- A dose deve ser individualizada devido a variabilidade na metabolização e tolerância
- A prescrição deve ser legível, clara, com horários regulares, orientações acerca dos efeitos colaterais e para as urgências. ^(4,8)

Os opioides são utilizados de forma universal no manejo da dor oncológica e dor aguda, embora alguns profissionais ainda resistem ao uso destes analgésicos principalmente pelo receio de suas complicações. ^(5,9)

Os considerados opióides fracos (codeína e tramadol), são frequentemente empregados em clínicas da dor ao redor do mundo, em sua maioria são disponibilizadas em formulações rápidas, que podem na realidade ter um efeito mais euforizante que os opióides fortes que apresentam liberação lenta. ⁽⁹⁾ A escolha dos opióides fracos como primeira opção se deve a falsa crença que eles causariam menos efeitos colaterais e também pelo fato que em determinados países não é exigido um receituário especial. ⁽⁹⁾

Os opióides fracos são assim denominados por apresentarem efeito teto, isto é acima de determinada dosagem não há mais efeito analgésico, só aumentam os efeitos colaterais ⁽⁸⁾. Sendo indicado quando o controle da dor não se resolve com os analgésicos comuns. ⁽⁸⁾ Existe ação sinérgica dos opioides fracos com outros analgésicos anti-inflamatórios, dipirona e paracetamol podendo associá-los e reduzindo assim a dosagem do opioide. ^(8,9)

Os opióides fortes estão indicados para o alívio da dor intensa ou quando os demais analgésicos não são suficientes. ⁽⁸⁾ Estes não possuem dose teto, ou seja, não possuem dose máxima, sendo os seus efeitos adversos excessivos e intoleráveis (sonolência, mioclonias, náuseas e vômitos incontroláveis), o seu limitante. ⁽⁸⁾

O controle correto dos principais efeitos adversos é de suma importância para a otimização do tratamento. (tabela 4) ⁽⁸⁾ Podem ser divididos em periféricos: (broncoespasmo, constipação, retenção urinária) e centrais: (depressão respiratória, hipotensão e náuseas). ^(3,11) Sonolência, náusea e vômitos desenvolvem tolerância após os primeiros dias. ⁽⁸⁾ A constipação no entanto, não desenvolve tolerância e deve ser sempre prevenida e eficazmente tratada. ⁽⁸⁾

Os opioides foram recentemente reconhecidos como fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose, logo é razoável suspeitar que o aumento da incidência de fraturas observadas em pacientes que utilizam esses fármacos podem estar

relacionadas a densidade reduzida de massa óssea secundária aos efeitos sobre o sistema endócrino.⁽⁶⁾

Quadro 4 – Manejo dos Principais Efeitos Adversos

EFEITO ADVERSO DOS OPIOIDES	MANEJO
Constipação	A constipação deve ser energeticamente prevenida e tratada. A constipação é dose dependente do opioide e não desenvolve tolerância. Para a prevenção da constipação a prescrição de laxante é indicada. Se 3 dias sem evacuar: enema. Óleo mineral não deve ser usado regularmente.
Náusea / Vômito	Desenvolve tolerância com uso crônico. Haloperidol: 1 a 2 mg (10 a 20 gotas) ao deitar é bastante eficaz. Pró-cinético (bromoprida) pode ser associado. O uso crônico e regular de metoclorpramida pode ocasionar efeitos extrapiramidais.
Sedação	Desenvolve tolerância com uso crônico. Pode ser o primeiro sinal de sobredose da medicação. Considerar redução de dose e excluir outras causas: metabólicas, hidroeletrólíticas, infecciosas, lesão do SNC, etc.
Depressão Respiratória, Hipoventilação	Desenvolve tolerância com uso crônico. A dor é o maior analéptico respiratório. Considerar uso de Naloxona (ex. 0,04 mg IV/IM) com cuidado para não reverter analgesia e causar síndrome de abstinência. Rever dose de opioide e se há interações medicamentosas.

Fonte: Manejo dos principais efeitos adversos relacionados aos opioides, de acordo com Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, 2012⁽⁸⁾

Contudo, os efeitos adversos da opioide terapia podem ser contornados com os seguintes cuidados:⁽⁸⁾

- Redução da dose
- Otimização dos adjuvantes
- Tratamento sintomático dos efeitos adversos
- Rotação de opióides

De acordo com as diretrizes, uma abordagem simultânea, agressiva, porém conservadora é fundamental, sendo o tratamento com opioides dividida em 3 etapas principais: (os 3 Ts - em inglês: *titration*, *tailoring*, *tapering*: titulação (teste), ajuste (individualização) e transição (redução gradual).⁽⁶⁾

Titulação

É utilizada para determinar a dose ideal de uma substância, empregando a menor dose preconizada de um dado analgésico opioide, aumentando-o gradativamente até a obtenção de uma analgesia efetiva com efeitos adversos toleráveis.^(7,10) Os

opioides de ação rápida devem ser utilizados durante o período inicial de titulação e posteriormente convertido em formulações de longa duração quando a dose efetiva for atingida e estabilizada.⁽⁷⁾

A meta do tratamento, é determinar uma dose que reduza a intensidade da dor em pelo menos 30% sem efeitos colaterais graves.^(6,7) Contudo, isso apenas tem o objetivo de fornecer uma orientação geral e o regime escolhido deve ser personalizado de acordo com cada paciente.^(6,7) Ainda deve ser considerado, que pacientes com risco de abuso, devem ser submetidos a uma monitorização rigorosa de possíveis comportamentos suspeitos.⁽⁷⁾

Ajustes

Avaliar a dor não se limita apenas a determinar o escore de intensidade algica do paciente.⁽⁶⁾ Existem muitos outros fatores que podem contribuir para a experiência da dor em um indivíduo, incluindo fatores físicos, psicológicos, sociais, culturais, espirituais, genéticos e comportamentais.⁽⁶⁾ Existem algumas ferramentas disponíveis para avaliar esses fatores e cabe ao profissional e paciente definirem quais métodos utilizar durante o tratamento.⁽⁶⁾ Alguns escores que podem ser utilizados para a adequação na terapia com opioides:⁽⁶⁾

- Triagem e Avaliação de Opioides para Pacientes com Dor (SOAPP)
- SOAPP revisado (SOAPP-R)
- Ferramenta de Risco de Opioides (ORT)
- Instrumento de Diagnóstico, Intratabilidade, Risco, Eficácia (DIRE)
- CAGE-AID

Transição

É consenso na literatura a falta de relatos sobre como interromper o uso do opioide, semelhante a fase de titulação, a execução dessa etapa rapidamente pode ter consequências graves, como os sintomas de abstinência.⁽⁶⁾ Esses sintomas geralmente não são fatais, porém provocam um extremo desconforto ao paciente.⁽⁶⁾ O processo deve ser individualizado, e como orientação geral deve ocorrer nas seguintes circunstâncias:⁽⁶⁾

- Efeitos adversos intoleráveis
- Não adesão do paciente
- Uso indevido pelo paciente
- Ausência de efeito analgésico
- Solicitação do paciente

Neste tópico não há muitos dados disponíveis e as diretrizes variam

substancialmente, alguns especialistas recomendam que quanto mais tempo um paciente esteja recebendo opioides, mais lenta deve ser a redução gradual. ^(6,7)

De forma geral, se a retirada ocorrer de forma lenta, será feita uma redução de 10% da dose total diária por semana, e na redução rápida 25 a 50% a cada dois ou três dias.⁽⁷⁾ É recomendável a retirada mais prolongada nos casos de pacientes com transtornos de ansiedade, dependentes de opioides, com alguma comorbidade cardiorrespiratória e para aqueles que prefiram a retirada lenta.⁽⁷⁾

A retirada pode demorar de duas semanas até três a quatro meses, sendo necessário evitar o uso de fármacos sedativos, especialmente os benzodiazepínicos. ⁽⁷⁾ Importante informar que, durante a gestação a retirada aguda da substância está associada ao parto prematuro, aborto espontâneo e risco à saúde materna. ⁽⁷⁾

Durante o processo de transição, os pacientes podem apresentar sinais de abstinência do opioide, a ocorrência destes sintomas será desencadeada pela substância específica, a velocidade de redução e as demais patologias do paciente. ⁽⁶⁾ Caso o paciente apresente: sinais de crise de abstinência, aumento significativo da dor ou alteração da qualidade de vida a dose deve ser mantida ou aumentada. ⁽⁷⁾

Alguns testes podem ser aplicados durante o processo para monitorar o paciente como a escala clínica de abstinência de opióides (COWS). ⁽⁶⁾ Podendo fornecer ao médico substrato para saber se o processo de redução gradual planejado necessita de ajuste. ⁽⁶⁾ Agentes adjuvantes também podem ser considerados para o manejo dos sintomas de abstinência, aliado a isso os pacientes devem receber apoio psicossocial, caso necessário. ⁽⁶⁾

Rotação de Opioides

É uma prática de mudar de um opioide para outro quando o paciente experimenta um declínio na eficácia terapêutica, ou quando a analgesia está associada a efeitos adversos que comprometem a rotina do paciente.^(7,10,11) Os motivos que embasam a rotação de opiodes são pouco estudados e complexos, envolvem fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, como o aumento da metabolização do fármaco ou redução da sensibilidade do receptor opioide.⁽⁷⁾

O aumento dos efeitos adversos ou da intensidade da dor, geralmente ocorre por progressão da doença, tolerância, polimorfismo genético e absorção inadequada do agente. ⁽⁷⁾ Diferenças genéticas podem interferir no metabolismo dos opioides, como metabolizadores ultra-rápidos, impactando na resposta ao tratamento. ⁽⁷⁾

A grande dificuldade na rotação de opiodes é a definição da dose de

equianalgesia que é caracterizada como a frequência da dose de dois agentes para produzir o mesmo efeito.(tabela 5)⁽⁷⁾ Existem diversas tabelas empíricas ou baseadas em estudos antigos, entretanto, geralmente indicam uma dose maior que o agente utilizado anteriormente.⁽⁷⁾ Sendo assim, o opioide proposto deve ser titulado, monitorado e ajustado de acordo com a eficácia clínica e características individuais do paciente. ⁽⁷⁾

É importante lembrar que, a grande maioria dos efeitos adversos graves ocorre na primeira semana após a troca do agente, sendo necessário tratar o paciente e não a tabela de equivalência.⁽⁷⁾ A conversão da via de administração oral ou transdérmica para parenteral implica em uma adequação mais rápida da analgesia.⁽⁷⁾ As bombas de infusão implantáveis também auxiliam no alcance de resultados satisfatórios ⁽⁷⁾

Quadro 5 – Dose Equianalgésica Aproximada

Opioide	Dose equianalgésica aproximada oral e/ou transdérmica
Dose de referência de morfina	30mg
Codeína	200mg
Fentanil transdérmico	12,5µg/hora
Metadona	4mg
Oxicodona	20mg
Tramadol	150mg
Hidromorfona	7,5mg

Fonte: Dose Equianalgésica dos Opioides, de acordo com a Rev. Dor. São Paulo, 2013. ⁽⁷⁾

Uso Abusivo

A prescrição de opioides aumentou muito nas últimas duas décadas, nos Estados Unidos (EUA) ocorreram 16.651 mortes relacionadas aos opióides apenas em 2010.^(12,13) Em 2014 o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) estima que esse número seja ainda maior, aproximadamente 19.000.⁽¹⁴⁾ Entre pessoas com a faixa etária de 24 a 34 anos, uma em cada cinco mortes é relacionada com o uso abusivo de opioides nos EUA.⁽¹⁰⁾ Sendo esses números os responsáveis por diversas intervenções a nível local e federal pelo governo americano.⁽¹²⁾

Os opióides e seus derivados são substâncias muito aditivas e com alto potencial para dependência.^(4,15) A exposição continuada inicia um processo de habituação, cerebral e comportamental aos efeitos da droga.⁽⁴⁾ E com essa adaptação a droga surgem os sinais e sintomas de dependência.⁽⁴⁾ A intensidade da dependência varia conforme o tipo, a dose, o tempo de uso, velocidade de excreção e metabolização.⁽⁴⁾

Os grupos, os quais são atribuídos maior risco são usuários de heroína, pacientes de dor crônica e profissionais de saúde. ^(4,15) A dependência é uma condição crônica e que apresenta recaídas frequentes. ⁽⁴⁾ Fora do aspecto da emergência clínica,

o médico de forma geral deve encaminhar o paciente para atendimento especializado, para a realização de um tratamento específico. ⁽⁴⁾

Deve-se buscar a existência de uma rede de atenção à saúde que proporcione serviços multidisciplinares e transdisciplinares, tais como NASF e CAPS. ⁽⁴⁾ Pois, além do tratamento farmacológico será necessário a utilização de técnicas não-medicamentosas, como a terapia cognitiva-comportamental. ^(2,4)

O período de desintoxicação pode ser feito mediante a internação hospitalar ou de forma ambulatorial. ⁽⁴⁾

Durante o tratamento incluem-se as fases de desintoxicação e de manutenção, utilizam-se fármacos como metadona, naltrexona, clonidina, além da troca de opióides menos potentes com retirada gradual. ⁽⁴⁾

Síndrome de Abstinência

Seus sintomas surgem com a falta da substância, diminuição ou parada do uso. ⁽⁴⁾ Com a redução dos seus níveis séricos ocorre uma hiperatividade autonômica e somática reflexa, dando origem ao quadro. ⁽⁴⁾ A intensidade do quadro varia conforme a substância e a dose usada além do tempo passado desde o seu último uso. ⁽⁴⁾ Os sintomas podem aparecer em poucas horas até semanas ou meses da última utilização. ⁽⁴⁾

Seu tratamento se inicia pela fase de desintoxicação, porém, o seguimento será decisivo para a continuidade da abstinência. ⁽⁴⁾ Os objetivos iniciais visam a medicação para reduzir o desconforto e riscos da privação seguido do estabelecimento de um vínculo médico-paciente. ⁽⁴⁾

O objetivo da desintoxicação não é chegar a abstinência, mas sim, ser a primeira etapa de um tratamento a longo prazo. ⁽⁴⁾

A metadona é a droga de escolha para o tratamento da abstinência, diante de um quadro de síndrome de abstinência (midríase, aumento de 10 mmHg da pressão sistólica e 10 bpm da frequência cardíaca, podendo existir sudorese, calafrios, suspiros, dores no corpo, diarreia, rinorreia e lacrimejamento) inicia-se o uso de 10 mg de metadona via oral, podendo ser repetido a cada 4 horas. ^(2,4,10) O uso da metadona por 12 semanas com a dosagem de 30-130 mg/dia revelaram benefícios como a menor frequência de utilização ou menor dose da heroína utilizada na semana. ^(4,15) Este fármaco deve ser administrado com cuidado em pacientes com comorbidades como: ^(4,15)

- Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, depressão respiratória pré-existente, hipóxia e hipercapnia;

- Depleção de volume e uso de alfa-bloqueadores
- Trauma cerebral
- Coadministração com depressores do sistema nervoso central
- Dor abdominal aguda
- Intoxicação alcóolica

Complicações Graves

A expectativa de vida nesses pacientes, em especial os dependentes da heroína é acentuadamente reduzida. ⁽⁴⁾ Os óbitos nesses casos devem-se a reações tóxicas, overdose, infecções relacionadas à droga e suicídio. ⁽⁴⁾

A intoxicação por opioides por si só não faz com que o paciente procure atendimento médico, exceto em casos de overdose. ⁽²⁾ Pessoas com baixa tolerância, inexperientes com o uso de opióides ou que misturam o seu uso com outras drogas depressoras (benzodiazepínicos, etanol ou barbitúricos) são geralmente os grupos mais frequentes. ⁽²⁾

A overdose por opiáceos é uma emergência médica, que cursa com: respiração diminuída, lábios azulados e corpo pálido ou azulado, pupilas em cabeça de alfinete, hiperemia da mucosa nasal (para pacientes que cheiram a droga), marcas recentes de picadas, edema pulmonar, respiração ruidosa e ofegante, estado de choque, arritmias cardíacas e/ou convulsões. ^(2,4)

O seu tratamento visa o estabelecimento de suporte da via aérea adequado, correção da hipotensão e manejo do edema pulmonar. ⁽²⁾ Depressão respiratória e coma são achados comuns e nesses casos, sempre é proposto o uso de naloxona quando existe suspeita de overdose por opioides. ^(2,4,10)

Infecções da pele ou sistêmicas são bastante comuns, pelo compartilhamento de seringas ou outros equipamentos para a injeção da droga. ⁽⁴⁾

Atualmente a cobertura mundial da prevenção de HIV/AIDS em populações usuárias de drogas injetáveis é bastante pequena, somente 82 países tem programas de troca de agulha, 70 a terapia de substituição de opiáceos e apenas 66 os dois programas em conjunto. ⁽⁴⁾

CONCLUSÃO

De acordo com o objetivo proposto pelo estudo, de apresentar os principais mecanismos utilizados para um melhor manejo clínico dos opióides e de suas complicações, podemos concluir que, o emprego dessa classe de fármacos de forma correta e criteriosa apresentam benefícios no que tende a promover a analgesia ao

paciente.

Dessa forma, fica claro que os profissionais de saúde necessitam estar familiarizados sobre como utilizar uma terapia baseada em opióides, seus principais efeitos adversos e como minimizá-los. Cabe também ressaltar que dados sobre o uso de opiodes e suas consequências em relação ao nosso país deve ser alvo de futuras pesquisas devido a escassez de informações.

A prescrição de opióides não deve ser realizada apenas pelo fato do paciente estar com alguma enfermidade grave, mas de acordo com a intensidade da sua dor. O médico nem sempre pode curar, mas tem a responsabilidade de cuidar de seus pacientes até o fim.

CONFLITO DE INTERESSE

O autor declara não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman:As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Cap 18. 12a ed. 2012.
2. Baltieri DA, Strain EC, Dias JC, Scivoletto S, Malbergier A, Nicastri S, et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. Rev. Bras. Psiquiatr.2004; 259-9.
3. Schuckit M. Treatment of Opioid-Use Disorders. New England Journal Of Medicine. 2016. n. 4, p.357-8
4. Bicca C, Ramos FLP, Campos VR, Assis FD, Pulchinelli Jr A, Lermnen Jr N, et al. Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira. 2012
5. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. Mayo Clinic Proceedings. 2015, n. 7, p.957-8
6. Coluzzi F, Junior RT, Junior JVP, Mattia C, Raffa RB. Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três "Ts" - titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). Rev. Bras. Anestesiol. 2016
7. Kraychete DC, Siqueira JTT, Garcia JBS. Recommendations for the use of opioids in Brazil: part I. Rev. dor. 2013;295-0.
8. Krause LH. Aspectos práticos da prescrição de analgésicos na dor do câncer. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2012;38-9
9. Ribeiro S, Schmidt AP, Schmidt SRG. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. Rev. Bras. Anestesiol.2002;644-1.
10. Babu KM, Brent J, Juurlink DN. Prevention of Opioid Overdose. New England Journal of Medicine. 2019; p.2246-5
11. Martyn J, Mao J, Bittner E. Opioid Tolerance in Critical Illness. New England Journal Of Medicine, 2019; p.365-8
12. Dart RC, Surratt HL, Theodore JC, Parrino MK, Severtson SG, Bucher BB, et al.

Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. New England Journal Of Medicine, 2015; p.241-8

13. Sun EC, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Incidence of and Risk Factors for Chronic Opioid Use Among Opioid-Naive Patients in the Postoperative Period. JAMA Intern Med. 2016;1286–3

14. Califf RM, Woodcock J, Ostroff S. A Proactive Response to Prescription Opioid Abuse. New England Journal Of Medicine. 2016;1480-5

15. Nascimento DCH, Sakata RK. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. Rev. dor. 2011;160-5.

ACOMPANHAMENTO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DA CIRURGIA BARIÁTRICA

PRE AND POSTOPERATIVE FOLLOW-UP IN BARIATRIC SURGERY

Luiza M. da Cruz¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: cirurgia bariátrica, obesidade, acompanhamento pré-operatório, acompanhamento pós-operatório

Keywords: bariatric surgery, obesity,

RESUMO

Introdução: O insucesso no tratamento clínico com dieta, exercício físico e medicação nos pacientes obesos mórbidos levaram a um aumento na realização do método cirúrgico. A cirurgia bariátrica é considerada o tratamento mais eficaz para a obesidade mórbida. Suas indicações são divididas pela sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica em relação à massa corpórea, idade e em relação ao tempo de doença. As técnicas cirúrgicas classificam-se de acordo com o mecanismo de funcionamento em: cirurgias restritivas, mistas e disabsortivas. **Objetivo:** Identificar os fatores presentes no acompanhamento multidisciplinar pré e pós-operatório cirurgia bariátrica responsáveis pelos bons resultados e falha no tratamento cirúrgico com consequente reganho de peso.

Métodos: Foram selecionados 16 artigos por meio das bases de dados EBSCOHOST, Lilacs e Pubmed. Os descritores utilizados foram: cirurgia bariátrica, obesidade, acompanhamento pré-operatório, acompanhamento pós-operatório. **Resultados:**

Atividade física, baixo consumo calórico e lipídico, baixo índice glicêmico dos alimentos consumidos, monitorização frequente do peso, satisfação com os resultados alcançados e intervenções farmacológicas são fatores implicados no sucesso terapêutico multidisciplinar. Os pacientes em acompanhamento multidisciplinar apresentam perda de peso mais acentuada e menos complicações pós-operatórias como infecção de ferida (1,7% vs 6,2%), hérnias incisionais (8,5 vs 34,5%), sepsis (0 vs 2,2%), deiscência de anastomose (0 vs 4%), tromboembolismo pulmonar (1,1% vs 4%), e uma mortalidade zero em comparação com os pacientes que não são acompanhados por equipe multidisciplinar. **Conclusão:** Os fatores determinantes para o sucesso do tratamento incluem a perda de peso pré-operatória, a prática de atividade física antes e após a

¹ Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO, E-mail: lzamedes@gmail.com.

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO. E-mail: tccmed@unifeso.edu.br

gastroplastia e a atenção especial a presença de distúrbios psiquiátricos não controlados como a compulsão alimentar e a depressão. Uma perda maior a 25% das consultas perioperatória também indicaram maior falha terapêutica.

ABSTRACT

Background: Failure in the clinical treatment with diet, exercise and medication in obese patients increased the search for the surgical method. Its indications are classified by Brazilian society of bariatric and metabolic surgery according to body mass, age and disease duration. Surgical techniques are classified according to the mechanism of operation in restrictive, mist, and disabsortive surgeries. **Objectives:** To identify the factors present in pre and postoperative multidisciplinary follow-up of bariatric surgery, responsible for good results and failure in surgical treatment with consequent average weight. **Methods:** sixteen articles were selected from EBSCOhost, Lilacs and PubMed databases. The descriptors used were bariatric surgery, obesity, preoperative monitoring, postoperative follow-up. **Results:** Physical activity, low caloric and lipid consumption, low glycemic index of the foods consumed, frequent weight monitoring, satisfaction with the results achieved and pharmacological interventions are factors implicated in multidisciplinary therapeutic success. Multidisciplinary follow-up patients experience more pronounced weight loss and fewer postoperative complications such as wound infection (1.7% vs 6.2%), incisional hernias (8.5 vs 34.5%), sepsis (0 vs 2.2%), anastomosis dehiscence (0 vs 4%), pulmonary thromboembolism (1.1% vs 4%), and zero mortality compared to patients who are not followed up by a multidisciplinary team. **Conclusion:** The determining factors for treatment success include preoperative weight loss, physical activity before and after gastroplasty, and special attention to the presence of uncontrolled psychiatric disorders such as binge eating and depression. A greater than 25% loss of perioperative appointments also indicated greater therapeutic failure.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de gordura corporal e prejuízo a saúde.¹ É considerada pela Organização mundial de Saúde uma epidemia mundial condicionada principalmente pelo perfil alimentar e de atividade física.^{1,2} Apresenta alta mortalidade e prevalência representando uma das maiores preocupações para a saúde da população moderna.

O diagnóstico do sobrepeso e obesidade vem sendo realizado por meio do índice de massa corporal (IMC), calculado como a razão da massa corporal pela estatura ao

quadrado. Apesar de ser um instrumento de baixo custo e fácil utilização o IMC não mede a composição corporal e com isso pode haver inconsistência quanto a sua aplicabilidade para diagnosticar uma doença caracterizada por acúmulo de gordura.² De acordo com o IMC o paciente pode ser classificado como: sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9); obesidade grau 1 (entre 30 e 34,9); grau 2 (entre 35- 39,9); grau 3 também chamada de obesidade mórbida ou grave (IMC a partir de 40); super obesos (IMC acima de 50); e super-superobesos (IMC maior ou igual a 60).³

A etiologia da obesidade é multifatorial, resulta da interação de genes, estilo de vida, componentes psicológicos e sociais. Como consequência pode produzir ou intensificar o desenvolvimento de outras doenças como: hipertensão, diabetes mellitus e outras doenças cardiovasculares, além de transtornos psicológicos.⁴

O tratamento da obesidade implica melhora ou resolução de várias doenças associadas.⁵ Taxas significativas de insucesso no tratamento clínico com dieta, exercício físico e medicação nos pacientes obesos mórbidos levaram a um aumento na realização do método cirúrgico. A cirurgia bariátrica é considerada o tratamento mais eficaz para a obesidade mórbida.¹ Suas indicações são divididas pela sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica em relação à massa corpórea, idade e em relação ao tempo de doença.³

De acordo com o IMC são indicações: 1) IMC > 40, independentemente da presença de comorbidades; 2) IMC entre 35 e 40 na presença de comorbidade; 3) IMC entre 30 e 35 na presença de comorbidade que tenham obrigatoriamente a classificação “grave” por um médico especialista na respectiva área da doença. Também obrigatória a constatação de “intratabilidade clínica da obesidade” por um (a) Endocrinologista.³

Em relação à idade: 1) Abaixo de 16 anos: não há estudos suficientes que corroborem esta indicação (com exceção Prader-Wille e síndromes genéticas similares) ou que contraindiquem. A recomendação nesta faixa etária é avaliação de riscos pelo cirurgião e equipe multidisciplinar, registro e documentação detalhada e aprovação dos pais ou responsáveis. 2) Entre 16 a 18 anos: sempre que houver indicação e consenso entre a família e equipe multidisciplinar. 3) Entre 18 e 65 anos: sem restrições quanto à idade. 4) Acima de 65 anos: avaliação individual pela equipe multidisciplinar, considerando risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida, benefícios do emagrecimento. Levar em conta na escolha do procedimento limitações orgânicas da idade, como dismotilidade esofágica e osteoporose. Não há contraindicação formal em relação a essa faixa etária isoladamente.³

Por fim, em relação ao tempo da doença: 1) apresentar IMC e comorbidades em faixa de risco há pelo menos dois anos e ter realizado tratamentos convencionais prévios e ter tido insucesso ou recidiva do peso, através de dados colhidos na história clínica. Essa exigência não se aplica: Em casos de pacientes com IMC maior que 50 e para pacientes com IMC entre 35 a 50 com doenças de evolução progressiva ou risco elevado.³

As contraindicações à realização dos atuais procedimentos cirúrgicos para controle da obesidade são: Risco anestésico classificado como ASA IV; Hipertensão portal com varizes esofagogástricas; Limitação intelectual significativa em pacientes sem suporte familiar adequado; Quadro de transtorno psiquiátrico atual não controlado, incluindo-se uso de álcool ou drogas ilícitas (Quadros psiquiátricos graves, porém sob controle, não contraindicam os procedimentos).³

No Brasil, são aprovados quatro tipos de técnicas cirúrgicas: bypass gástrico (BGYR), gastrectomia vertical ou Sleeve, banda gástrica (BG) e duodenal switch ou derivação biliopancreática (Scopinaro). No Brasil a técnica mais utilizada é a BGYR, técnica em que é realizado o grampeamento de parte do estômago e um desvio do intestino inicial. O Sleeve é uma técnica que consiste em transformar o estômago em um tubo, reduzindo a sua capacidade para 80 a 100 mililitros (ml). Na BG é instalando um anel de silicone inflável ajustável ao redor do estômago que controla o seu esvaziamento. A derivação biliopancreática é uma associação entre gastrectomia vertical e desvio intestinal, em que são retirados 85% do estômago, porém sem modificar sua anatomia básica e fisiologia de esvaziamento.^{5,6,7}

Os tipos de cirurgia bariátrica classificam-se de acordo com o mecanismo de funcionamento em cirurgias restritivas, mistas e disabsortivas.⁵ As cirurgias restritivas diminuem a capacidade de armazenamento do estômago impossibilitando que o paciente coma grandes quantidades. São exemplos a Gastroplastia tipo Mason (banda gástrica vertical), a Gastrectomia em manga laparoscópica (Sleeve gastrectomy) e a Banda gástrica ajustável laparoscópica.^{5,6} A cirurgia mista seria o by-pass gástrico em y de roux.^{5,6}

As cirurgias disabsortivas (componente disabsortivo mais significativo associado a componente restritivo) são a derivação biliopancreática (Scopinaro) e a técnica Switch duodenal.^{5,6}

É importante definir e diferenciar os conceitos de cirurgia metabólica e bariátrica. A cirurgia metabólica é definida como a realização de qualquer procedimento cirúrgico

em que há modificação anatômica do trato gastrointestinal resultando em melhor controle metabólico de comorbidades agravadas pelo excesso de peso.⁸ “Cirurgia metabólica” não é apenas questão semântica, o nome evidencia que a indicação cirúrgica não está relacionada somente ao IMC, mas principalmente a normalização e controle das enfermidades metabólicas com melhora da qualidade de vida e consequente redução do risco cardiovascular.⁸ Na cirurgia metabólica ocorre o mesmo procedimento da cirurgia bariátrica. Enquanto a cirurgia metabólica visa o controle da doença, a cirurgia bariátrica tem como objetivo central a perda de peso, deixando a contenção das doenças, como diabetes e hipertensão, em segundo plano.⁸

OBJETIVO

Identificar os fatores presentes no acompanhamento multidisciplinar pré e pós-operatório cirurgia bariátrica responsáveis pelos bons resultados e falha no tratamento cirúrgico com consequente reganho de peso.

MÉTODOS

As bases de dados escolhidas para a seleção dos artigos foram EBSCOHOST, Lilacs e Pubmed. Os descritores utilizados foram: cirurgia bariátrica, obesidade, acompanhamento pré-operatório, acompanhamento pós-operatório. Foram obtidos inicialmente 160 artigos do EBSCOHOST, 269 do Lilacs e 3021 do Pubmed. Após o uso dos filtros: texto completo, data de publicação dos últimos 10 anos, idiomas inglês e português foram obtidos 48 artigos do EBSCOHOST, 22 do Pubmed, e 7 artigos Lilacs. Após a leitura dos títulos e resumos foram selecionados 16 artigos que abordavam a importância da multidisciplinaridade. Também foram utilizados como bibliografia complementar o consenso bariátrico da sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica, o manual de enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira e a 4ª edição das Diretrizes Brasileiras de Obesidade disponível no site da Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.

RESULTADOS

A cirurgia bariátrica tornou-se o padrão ouro para o tratamento dos obesos mórbidos. De acordo com o consenso de 1991 do Instituto Nacional de Saúde norte-americano (NIH9), “a intervenção cirúrgica foi considerada e se mantém, como o único método de tratamento mais eficaz capaz de garantir significativa e sustentada perda de peso a longo prazo para estes pacientes que já apresentaram insucesso com tratamento clínico prévio”.⁷ Estudos evidenciam que o procedimento gera uma redução de 56% de

doenças coronarianas, 92% em complicações da diabetes e 60% em qualquer tipo de câncer.^{9,10} Associado a excelentes resultados uma parcela significativa dos indivíduos submetidos ao procedimento obtém falha terapêutica recuperando todo peso perdido. Aproximadamente 50% dos pacientes irão retornar ao seu peso inicial após cinco anos do procedimento cirúrgico.¹¹ Surge então o questionamento: quais seriam os fatores que influenciam os resultados tão divergentes entre tais pacientes?

Ao sucesso terapêutico têm sido implicados fatores como atividade física, baixo consumo calórico e lipídico, baixo índice glicêmico dos alimentos consumidos, monitorização frequente do peso, satisfação com os resultados alcançados e intervenções farmacológicas. De forma resumida afirmamos que o resultado do tratamento cirúrgico depende significativamente de um acompanhamento a longo prazo com uma equipe multidisciplinar e a adesão do paciente é uma tarefa difícil.^{6,9,11}

O tratamento cirúrgico da obesidade se inicia com consultas pré-operatórias. O acompanhamento pré-operatório tem íntima relação com as variáveis dos resultados obtidos com a gastroplastia. A baixa assiduidade às consultas nutricionais no antes da cirurgia reflete significativamente na recidiva de peso corporal. A maior frequência às consultas nutricionais durante o pré-operatório fornece melhor educação alimentar e nutricional e consequentemente contribui para resultados duradouros de perda ponderal.⁹

A fim de desmistificar os reais benefício do pré-operatório na gastroplastia, um estudo prospectivo realizado no Brasil com 402 pacientes desenvolveu um programa multidisciplinar de avaliação pré-operatória. Os pilares principais do programa seriam a perda ponderal antes do procedimento, uma assistência nutricional reforçada, o gerenciamento cuidadoso de questões psicológicas, a educação do paciente sobre noções básicas de enfermagem domiciliar, ênfase na importância do acompanhamento pós operatório contínuo, educação sobre princípios básicos da obesidade e comorbidades, e a importância do papel dos familiares ao longo do tratamento.⁹ O estudo comparou os resultados das cirurgias de pacientes que participaram do programa pré operatório com pacientes de antes da criação do programa. A técnica cirúrgica adotada foi o bypass com y de roux, e todas as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe. Os pacientes selecionados deveriam ser obesos por pelo menos 5 anos (IMC >40 ou > ou igual 35 com comorbidades) e com 2 anos de tratamento conservador sem sucesso.⁹

Os indivíduos que não participaram do programa multidisciplinar receberam a avaliação pré-operatória padrão que consiste em uma consulta realizada pelo cirurgião

e uma única consulta com psicólogo clínico, nutricionista e endócrino. O outro grupo recebeu semanalmente assistência multidisciplinar ambulatorial por período não predeterminado. A equipe era composta por médico/cirurgião, enfermeiro, nutricionista, psicólogo e preparador físico.⁹

O resultado do estudo deixou evidente os benefícios do acompanhamento multidisciplinar prolongado. O grupo que participou do programa teve uma perda de peso mais acentuada, e menos complicações pós-operatórias como infecção de ferida (1,7% vs 6,2%), hérnias incisionais (8,5 vs 34,5%), sepsis (0 vs 2,2%), deiscência de anastomose (0 vs 4%), tromboembolismo pulmonar (1,1% vs 4%), e uma mortalidade zero. Em relação ao reganho de peso pós cirúrgicos apenas 8,3% do grupo participante obteve novo aumento do peso enquanto no grupo não participante 20,3% engordou.⁹

Dentre as especialidades que auxiliam o tratamento cirúrgico da obesidade o acompanhamento nutricional se destaca. No pré-operatório as práticas nutricionais têm como foco promover modificações nos hábitos alimentares, potencializando as chances de obter resultados satisfatórios após a cirurgia.¹² A perda ponderal, em geral, é estimulada, pois está relacionada a uma redução na quantidade de gordura visceral, no volume hepático, no risco cardiovascular, e tromboembólico.¹² Alguns estudos indicam que há uma associação com um menor risco cirúrgico, um menor tempo operatório e de internação, e menores complicações perioperatórias, porém a ideia de que seja determinante para alcance de melhores resultados na perda de peso após a gastroplastia é controversa.⁷

Associada a mudanças na alimentação, a prática de exercício físico deve estar presente antes mesmo do procedimento cirúrgico. Estudos evidenciam a influência positiva da prática de atividade física sobre os resultados após a gastroplastia. A prática de atividade física é mais presente na rotina do paciente no pós-operatório da cirurgia bariátrica do que no pré-operatório e os indivíduos que estão ativos no pós-operatório atingem maior perda de peso em comparação com aqueles que ficam sedentários. Um estudo longitudinal que envolveu 42 pacientes, observou-se que o número de pacientes praticantes de atividade após um e dois anos de cirurgia quase triplicou, nos seis meses que antecederam a cirurgia, apenas 24% dos participantes eram envolvidos com atividades esportivas. Após um e dois anos da cirurgia esse percentual aumentou para 69% e 67%, respectivamente. Foi observado que, após a cirurgia, os pacientes se tornaram menos receosos quanto à possibilidade de sofrerem lesões, menos constrangidos a praticarem atividades físicas e mais confiantes sobre os benefícios dos

exercícios.^{7,13}

O sedentarismo corresponde a um fator de risco metabólico, independente do peso inicial do paciente. As poucas pesquisas a respeito desse assunto apontam que mesmo um nível reduzido de atividade física no pré-operatório pode contribuir para uma melhor perda do excesso de peso após a cirurgia. Os inúmeros benefícios à saúde decorrentes do aumento da prática de atividade física no pós-operatório independem da quantidade de peso perdido após a cirurgia.⁷

As mudanças causadas pelo procedimento em si, a atividade física e a mudança nutricional são frequentemente acompanhadas pelo valor do índice de massa corporal. Os pacientes candidatos à bariátrica apresentam IMC bastante elevado. Surge então a dúvida sobre os riscos e prognóstico em relação ao IMC ideal para a realização da gastroplastia. Alguns autores tentaram identificar a influência do IMC e da sua história de perda de peso no pré-operatório sobre o resultado da cirurgia. Considerando apenas o valor do IMC, a maioria dos estudos concluiu que, valores de IMC mais elevados no pré-operatório estão associados à maior perda de peso, porém a perda do excesso de peso nesse grupo tende a ser proporcionalmente menor. Ao comparar a perda de peso com a perda do excesso de peso em pacientes que possuem IMC inicial mais elevado, foi encontrada uma diferença entre essas medidas, o que levou alguns autores a suporem que o percentual de perda do excesso de peso (%PEP) não corresponde a uma medida adequada para avaliar o sucesso da cirurgia neste grupo. Além da menor perda proporcional de peso o estudo encontrou correlações negativas entre o tempo de internação no pós-operatório e valor inicial do IMC.⁷

Além da relação entre os valores de IMC e suas variações antes da cirurgia, a perda de peso no pré-operatório também tem sido investigada com intuito de buscar sua relação com o sucesso pós-operatório. Uma revisão sistemática demonstrou que os pacientes que conseguiram perder peso durante o pré-operatório perderam 5% a mais do excesso de peso quando comparados aos pacientes que não tiveram perda ponderal no pré-operatório.¹⁴ Em contrapartida, outro estudo concluiu que os pacientes que aguardam a realização do procedimento por mais tempo, e teoricamente teriam mais tempo para emagrecer no pré-operatório, não apresentaram maior emagrecimento após a cirurgia.⁷

Junto com a orientação nutricional e a prática de atividades esportivas um outro segmento é indispensável ao grupo multidisciplinar de acompanhamento do paciente bariátrico: a avaliação psiquiátrica e psicológica. A obesidade não é um transtorno

psiquiátrico, porém distúrbios como a compulsão alimentar e a depressão estão frequentemente presentes nos pacientes obesos.¹⁰

A avaliação psiquiátrica pré-operatória tem como objetivo identificar fatores psicossociais de risco, orientar os pacientes e alertar a equipe multidisciplinar com relação à prevenção e intervenção precoce nas condições potencialmente deletérias. Além disso busca identificar condições clínicas que contraindiquem o procedimento, como a dependência de substâncias e transtornos psicóticos descompensados. Também devem ser abordados aspectos psicossociais com potencial impacto no resultado do tratamento. Um exemplo é a expectativa com relação à redução de peso alcançada com a cirurgia bariátrica, uma vez que metas não realistas e consequentes frustrações podem levar à menor adesão ao tratamento e pior prognóstico.¹⁰

Um ponto importante a ser identificado no acompanhamento psiquiátrico são os transtornos alimentares. Dentre os distúrbios a compulsão alimentar é bastante frequente e merece atenção. Os pacientes tendem a subestimar a presença da compulsão alimentar no pré-operatório temendo o adiamento ou até mesmo contraindicação da cirurgia.¹⁰ A presença de compulsão alimentar antes do procedimento cirúrgico tem sido apontada como fator de pior prognóstico, seja com relação à menor perda ponderal, seja com relação ao reganho de peso após a fase de estabilização, em geral devido ao ato de "beliscar" compulsivo.¹⁰

A alta incidência de suicídio em pacientes bariátricos é outro dado que chama atenção e destaca novamente a importância da multidisciplinaridade no acompanhamento perioperatório. Um dos artigos demonstrou uma frequência 58% maior de mortes associadas a acidentes e/ou suicídio em um grupo de oito mil pacientes pós-cirúrgicos comparados aos controles não cirúrgicos.¹⁰

Além da importância das áreas já destacadas da equipe multidisciplinar no acompanhamento pré-operatório, deve-se ressaltar a importância do entendimento do paciente sobre todo o protocolo de tratamento. Como já mencionado anteriormente, são realizadas múltiplas consultas e inúmeras orientações são dadas aos pacientes. A dificuldade de se ter acesso a unidade de saúde em que o acompanhamento é realizado e a não compreensão do tratamento são fatores que dificultam a permanência no plano de cuidado elaborado.¹¹

O Brasil apresenta características culturais e econômicas que vão de encontro com esses desafios apresentados para o bom seguimento pré-operatório. O sistema público de saúde brasileiro atende em sua maioria uma população pobre que muitas

vezes não tem a capacidade de pagar pelo transporte até os pontos de acompanhamento, fora as taxas de analfabetismo funcional de 34,3% e de analfabetos completos de 13% que dificultam o entendimento de todo tratamento. O nível socioeconômico é um importante determinante de saúde. O mais fácil acesso a uma dieta saudável é um dos fatores que explicam as diferenças sociais em saúde.¹¹

Apesar de o baixo poder econômico influenciar de forma negativa no prognóstico, o melhor poder aquisitivo não protege dos resultados indesejados. O artigo “Fatores de risco para recidiva de peso no pós-operatório tardio de cirurgia bariátrica” observou recidiva de peso em pacientes com renda familiar mensal superior a 4.000 reais. Esse resultado é explicado devido à maior possibilidade de acesso a alimentos altamente palatáveis e densamente energéticos que induzem à hiperalimentação, mesmo na ausência de fome. Além disso o retorno a maus hábitos alimentares pode facilitar o aumento do tamanho da anastomose gastrojejunal e assim, promover a volta a um consumo energético excessivo.¹¹

Após um acompanhamento cauteloso antes da cirurgia, iniciam-se os cuidados intraoperatórios e pós-operatórios.

A recuperação pós-operatória rápida e confortável para o paciente é motivo de diversas pesquisas. O Projeto ACERTO (Aceleração da Recuperação total pós-operatória) é um programa fundamentado na Medicina Baseadas em Evidências aplicada ao cuidado perioperatório, que visa acelerar a recuperação pós-operatória de pacientes cirúrgicos. O programa tem como principais condutas : terapia nutricional perioperatória, redução de fluidos endovenosos no perioperatório, analgesia pós operatória, profilaxia e controle de vômitos pós operatório, realimentação precoce, informação pré operatória, evidência para uso de drenos e sondas em cirurgia, deambulação ultra precoce no pós operatório, abolição do preparo mecânico de rotina do cólon, uso racional de antibióticos em cirurgia, auditoria periódica de condutas e resultados em cirurgia.¹⁵

Um dos artigos utilizados para esta revisão analisou o conhecimento dos cirurgiões a respeito do projeto ACERTO e o seu uso nas cirurgias bariátricas. O estudo mostrou que tradicionalmente, pacientes com ressecção gástrica seguida de anastomose, recebem volumes excessivo de infusão intravenosa por vários dias e que na cirurgia bariátrica, esse grande volume é prescrito devido ao medo do paciente apresentar rabdomiólise. Na literatura encontram-se indicações de hidratação agressiva em pacientes bariátricos desde o ato anestésico (volume variando de quatro a cinco litros

de fluidos cristalóides por duas a três horas de operação). Entretanto, também há estudos em que adoção de regime mais restrito (15ml/Kg) *versus* mais liberal (40ml/kg) não mostrou diferença na ocorrência de rabdomiólise no pós-operatório.¹⁵

Outro estudo cujo tema principal aborda a hidratação venosa no pós-operatório de cirurgias abdominais demonstrou que pacientes submetidos à terapia com restrição de fluidos no pós-operatório, apresentaram menos complicações cardiovasculares e pulmonares, menor tempo de internação e de íleo pós-operatório. Esses benefícios foram observados tanto pelos cirurgiões como também pelos anestesistas durante o intraoperatório.¹⁰

Com relação ao início da realimentação pós-operatória sabemos que na cirurgia gástrica ela é prescrita frequentemente após o segundo dia após o procedimento, consequentemente tendo como possível complicação o íleo pós-operatório. A realimentação mais tardia determina aumento de dias de internação e, consequentemente, de custos hospitalares, e está associada à maior volume de hidratação venosa no pós-operatório (o que pode ser uma causa de íleo prolongado).¹⁵

No pós-operatório da cirurgia bariátrica deve se estar atento não apenas a complicações comuns de qualquer procedimento cirúrgico como infecção de ferida e complicações da anastomose, mas também aos distúrbios nutricionais que apesar de comuns, são frequentemente subdiagnosticados e a suplementação é negligenciada. Os déficits nutricionais são comuns e tem íntima relação com o tipo da cirurgia. Nos procedimentos restritivos (banda gástrica, gastroplastia vertical) há menor incidência desses distúrbios, nas técnicas mistas (bypass gástrico em y de roux) e disabsortivas (duodenal switch) há maior incidência.¹⁰

É importante estar atento a esses déficits nutricionais pois eles têm papel na etiologia de sintomas presentes em transtornos psiquiátricos e síndromes mentais orgânicas. São exemplos: 1) A deficiência de vitamina B1 (tiamina), com prevalência estimada de 1% entre o segundo e quinto mês de pós-operatório de cirurgia disabsortiva, pode levar à encefalopatia de Wernicke e, posteriormente, à síndrome de Korsakoff. 2) A deficiência de vitamina B12 (cobalamina) e B9 (ácido fólico) envolvida no surgimento de diversos sintomas neurológicos e depressivos têm prevalência de 12%-33% após *bypass* gástrico em Y de Roux. 3) A deficiência de ferro e proteínas, com incidência de 14%-16% após *bypass* gástrico em Y de Roux e 21%-26% após *bypass* jejuno-ileal, está relacionada a diversos sintomas como irritabilidade, astenia, fadiga, insônia e déficit cognitivo presentes em síndromes depressivas.¹⁰

A gastroplastia causa alterações na fisiologia do aparelho digestivo. Essas modificações interferem em aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das medicações utilizadas, um exemplo seria uma diminuição da absorção da medicação devido ao aumento no pH do trato digestório. Entretanto, a absorção e a biodisponibilidade desses fármacos após a cirurgia bariátrica ainda não foram sistematicamente estudadas. Dentre as poucas medicações psiquiátricas pesquisadas, temos como exemplo o haloperidol que não altera sua absorção e o lítio que pode aumentar sua biodisponibilidade e causar intoxicação devido a redução do volume de fluidos corpóreos após a cirurgia.¹⁰

Dessa forma no pós-operatório de pacientes bariátricos é interessante que os profissionais da equipe do paciente optem por medicações de liberação imediata, visto que medicações com liberação gradual ou retardada (*slow-release*) podem ter uma redução substancial na absorção e biodisponibilidade. Os comprimidos revestidos que requerem ácido gástrico para liberação do fármaco podem ser rompidos ou triturados pois com a gastroplastia há redução na secreção gástrica. Devemos monitorar o nível sérico de medicações com baixo índice terapêutico e também verificar o nível sérico dos fármacos utilizados antes do procedimento (anticonvulsivantes, moduladores de humor etc.), com o intuito de restabelecer concentrações clinicamente eficazes no pós-operatório.¹⁰

Assim como no pré-operatório, após a cirurgia, a equipe multidisciplinar deve permanecer atenta aos distúrbios alimentares. A redução da capacidade gástrica e as alterações de neuromônios intestinais decorrentes da cirurgia como a diminuição da grelina, (“hormônio da fome”), diminuição da resistência à leptina (regula a saciedade), aumento de incretinas como o peptídeo YY e o glucagon-like peptídeo-1, melhorando o controle da fome e da saciedade, são fatores que explicam a redução dos episódios de compulsão alimentar nos primeiros meses após a bariátrica.^{10,7} Mesmo assim, os episódios podem retornar sob a forma de “beliscar” associados ao descontrole no consumo de alimentos hipercalóricos. Estudos indicam que a compulsão alimentar pré-operatória tem relação com o aparecimento do beliscar no pós-operatório, em especial no segundo ano pós cirúrgico, ou seja, a compulsão alimentar pré-operatória nos alerta para um pior prognóstico com relação ao emagrecimento, principalmente após 18-24 meses de pós cirúrgico.¹⁰

Tanto no pré como no pós-operatório um fator demonstrou ser significativo para os resultados de sucesso da gastroplastia: a assiduidade às consultas pré e pós-

operatórias. Um dos estudos utilizados nesta pesquisa comparou pacientes submetidos ao bypass gástrico (BGR) e banda gástrica (BG) e revelou que os pacientes da BG que não compareceram a mais de um quarto das consultas no pré-operatório apresentaram uma menor perda do excesso de peso no pós-operatório em comparação àqueles que perderam menos de 25% das consultas. O mesmo resultado não foi encontrado para aqueles que tinham sido submetidos ao BGR.^{16,17} Outro artigo revelou que uma frequência de consultas menor do que treze por um período de dois anos para os pacientes, principalmente os de sexo masculino após BG estaria associado com menor perda de peso. Já um terceiro estudo com pacientes submetidos à BG com acompanhamento por seis anos, indicou que um número de consultas de acompanhamento menor que sete também estaria associado com menor perda de excesso de peso em relação aos que tiveram mais de sete consultas por ano.⁷

Com relação ao período em que ocorre a redução na frequência de consultas vários estudos indicam que a partir do segundo ano após a cirurgia a ausência é significativa. Os fatores que levam a essa regressão do acompanhamento foram expostos por alguns dos artigos consultados.

O fator sobrepeso inicial com excesso de peso superior a 49,95 kg foi relacionado com a perda de seguimento em pelo menos três artigos, porém ainda não há consenso na literatura. A associação entre gêneros e a perda de seguimento também se mostrou com poucos dados. Apenas um estudo identificou maior prevalência na perda do acompanhamento em homens (25,5%).¹⁸

Por último foi estudado a relação entre o estado civil casado e a adesão ao seguimento das consultas. Estatisticamente os dados encontrados não foram significantes, porém uma maior adesão foi encontrada nos pacientes casados (entre 54,6%- 66,7%). Este achado corrobora com o pilar de que o apoio familiar é motivador da adesão ao tratamento.¹⁹

CONCLUSÃO

O sucesso terapêutico do tratamento cirúrgico está relacionado não apenas as mudanças anatômicas e fisiológicas causadas pelo procedimento em si, mas ao entendimento e adesão do paciente ao plano de cuidado desenvolvido pela equipe multidisciplinar. A equipe deve ser composta por nutricionista (responsável pelos novos hábitos alimentares e carências nutricionais), psicólogo e psiquiatra (responsáveis pela identificação e tratamento de transtornos psicológicos), anestesiista e médico cirurgião (responsáveis pelas orientações específicas do procedimento e cuidados pré-operatórios

e intra e pós-operatório imediato), profissional de educação física, assim como também o apoio e atenção dos familiares. A multidisciplinaridade permite não apenas identificar e solucionar de maneira precoce e objetiva fatores responsáveis pela falha terapêutica como também previne quando inserida desde o pré-operatório. Envolvendo o acompanhamento como um todo e a assiduidade às consultas com os profissionais da equipe multidisciplinar foi um fator determinante para a recidiva do peso perdido, os estudos indicaram que uma ausência superior a 25% das consultas estava associada a falha da terapêutica cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1. Conceição E, Teixeira F, Rodrigues T, Lourdes M, Bastos A, Vazi A, Ramalho S. Comportamentos Alimentares Problemáticos após Cirurgia Bariátrica: Um Estudo com Amostra Nacional Portuguesa. *Acta Med Port.* 2018;31(11):633-640.
2. Dias PC, Henriques P, Anjos LA, Burlandy L. Obesidade e Políticas Públicas: Concepções e Estratégias Adotadas Pelo Governo Brasileiro. *Cad. Saúde Pública* 2017;33(7).
3. Consenso Bariátrico. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, 2006. Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1425665481consenso_bariatrico.pdf
4. Branco JHL, Melian NTC, Branco RLL, Mattec DL. Vivências e Expectativas de Obesos Mórbidos Pós Programa de Pre Habilitação Cirúrgica. 2018 [acesso em 23 jan 2018];11(2):100-106 Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/about/>
5. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 4ª edição. Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>
6. Mancini MC. Bariatric Surgery – An Update for the Endocrinologist. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014 58(9):875-88.
7. Bastos AA, Pinheiro RCM, Araújo M, Silva M. Determinantes de Sucesso Após a Cirurgia Bariátrica: Fatores Pré-operatórios que influenciam nos Resultados Pós-operatórios. *Comun ciênc saúde.* 2014; 25(1): 79-92.
8. Campos J, Ramos A, Szego T, Zilberstein B, Feitosa H, Cohen R. O Papel da Cirurgia Metabólica Para Tratamento de Pacientes com Obesidade Grau 1 e Diabetes tipo 2 Não Controlados Clinicamente. *Arq Bras Cir Dig.* 2016; 29(1):102-106.
9. haim EA, Pareja JC, Gestic MA, Utrini MP, Cazzo E. Programa Multidisciplinar de Assistência Pré-operatória Para Cirurgia Bariátrica: Uma Proposta para o Sistema Público de Saúde do Brasil. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(1):1-14
10. Gordon PC, Kaio GH, Sallet PC. Aspectos do Acompanhamento Psiquiátrico de Pacientes Obesos Sob Tratamento Bariátrico: Revisão. *Rev psiquiatr clín.* 2011;38(4) 148-54
11. Bardal AG, Ceccatto V, Mezzomo TR. Fatores de risco para recidiva de peso no pós-operatório tardio de cirurgia bariátrica. *Sci med.* 2016; 26(4)

12. Cassie S, Menezes C, Birch DW, Shi X, Karmali S. Effect of Preoperative Weight Loss in Bariatric Surgical Patients: A Systematic Review. *Surg Obes Relat Dis.* 2011; 7:760-768.
13. Wouters EJ, Larsen JK, Zijlstra H, Ramshorst BV, Geenen R. Physical Activity After Surgery for Severe Obesity: The Role of Exercise Cognitions. *Obes. Surg* 2011; 21:1894–1899.
14. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutson E, Mehran A. Behavioral Factors Associated with Successful Weight Loss After Gastric Bypass. *Am Surg* 2010; 76:1139–42.
15. De-Marchi JJ, Souza MM, Salomão AB, Nascimento JEA, Albuquerque AAS, Mendes KBV. Cuidados Perioperatórios em Cirurgia Bariátrica no Contexto do Projeto ACERTO: Realidade e o Imaginário de Cirurgiões em um Hospital de Cuiabá. *Rev Col Bras Cir.* 2017; 44(3): 270-77
16. Belo GQMB, Siqueira LTMF, Agripino DA, Kreimer F, Ramos VPI, Ferraz, AAB. Fatores preditivos da perda de seguimento de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(2):1779
17. El Chaar M, McDeavitt K, Richardson S, Gersin KS, Kuwada TS, Stefanidis D. Does Patient Compliance With Preoperative Bariatric Office Visits Affect Postoperative Excess Weight Loss? *Surg Obes Relat Dis.* 2011; 7:743–8.
18. Khorgami Z, Zhang C, Messiah SE, Muñoz DCN. Predictors of Postoperative Aftercare Attrition Among Gastric Bypass Patients. *Bariatr Surg Pract Patient Care.* 2015;10(2):79-83.
19. McVay MA, Friedman KE, Applegate KL, Portenier DD. Patient Predictors of Follow-up Care Attendance in Roux-en-Y Gastric Bypass Patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(6):956-62.

COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS DA APENDICECTOMIA LAPAROSCÓPICA

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF LAPAROSCOPIC APPENDICECTOMY

Luiza T. Troncoso¹; Luis Gustavo Azevedo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Apendicectomia; laparoscópica; cirurgia
Keywords: Appendectomy; laparoscopic; surgery

RESUMO

Introdução: A apendicite é a denominação dada à inflamação e a infecção do apêndice que é uma bolsa no cólon localizado em um pequeno segmento que emerge do intestino grosso. É uma condição que afeta qualquer faixa etária, porém acomete com uma maior frequência a segunda década de vida. **Objetivo:** Relacionar os fatores de risco apresentados pelos pacientes que serão submetidos a apendicectomia e as possíveis complicações pós-cirúrgicas, realizadas no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano – HCTCO. **Métodos:** os artigos utilizados foram das bases de dados internacionais como, PUBMED e LILACS, lidos na íntegra, onde 15 foram selecionados para a presente revisão. Foi feita uma análise dos prontuários dos pacientes que foram submetidos a apendicectomia laparoscópica no período de 6 meses, no HCTCO. **Resultados:** foram analisados 145 prontuários de pacientes submetidos a apendicectomia, onde a maioria deles foram do sexo masculino e na 2ª década de vida. Do total foram 20 complicações, sendo 85% devido a infecção de ferida operatória. **Discussão:** a apendicite aguda apresentou maior prevalência no sexo masculino, totalizando 71,72% dos pacientes estudados. O tempo de internação dos pacientes estiveram diretamente associados à fase evolutiva da apendicite e demonstraram um aumento conforme o aumento da gravidade da apendicite (tipo IV). A complicação mais comum foi a infecção de sítio cirúrgico, corroborando com os dados da literatura.

ABSTRACT

Background: Appendicitis is the name given to inflammation and infection of the

¹ Acadêmica do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO;

² Professores do curso de graduação em medicina da UNIFESO.

appendix which is a pouch in the colon located in a small segment that emerges from the large intestine. It is a condition that affects any age group, but most often affects the second decade of life. **Objectives:** To relate the risk factors presented by patients undergoing appendectomy and the possible postoperative complications, performed at the Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO). **Methods:** The articles used were from international databases such as PubMed and LILACS, read in full, where 15 were selected for this review. An analysis of the medical records of patients who underwent laparoscopic appendectomy within 6 months at the HCTCO was performed. **Results:** We analyzed 145 medical records of patients undergoing appendectomy, where most of them were male and in the 2nd decade of life. Of the total, there were 20 complications, of which 85% were due to surgical wound infection. **Discussion:** Acute appendicitis was more prevalent in males, totaling 71,72% of the patients studied. The length of hospital stay was directly associated with the evolutionary phase of appendicitis and showed an increase as appendicitis increased severity (type IV). The most common complication was surgical site infection, corroborating the literature data.

INTRODUÇÃO

A apendicite é a denominação dada à inflamação e a infecção do apêndice que é uma bolsa no cólon localizado em um pequeno segmento que emerge do intestino grosso.¹ A justificativa para esse acontecimento ainda é uma questão não compreendida completamente.¹ É uma condição que afeta qualquer faixa etária, porém acomete com uma maior frequência a segunda década de vida.¹ Essa inflamação, é a causa mais comum para dor abdominal aguda no pronto socorro e possui um risco de óbito de 6,7% para o gênero feminino e 8,6% gênero sexo masculino.²

O recurso terapêutico de escolha é a remoção cirúrgica do apêndice inflamado e/ou infectado, realizada de emergencia em grande parte dos casos, na busca de aliviar os sintomas e evitar complicações do quadro.^{1,2}

A abordagem cirúrgica pode ser de forma aberta ou laparoscópica (AL). Esta última foi realizada pela primeira vez em 1983, e desde então, a técnica vem sofrendo diversas modificações para maior e melhor eficácia.¹

Com o avanço dos instrumentos laparoscópicos e a experiência acumulada pelos cirurgiões, a abordagem laparoscópica passou a ser largamente difundida devido aos seus benefícios quando comparado a apendicectomia aberta (AA).³

Paralelo a modernização dos procedimentos laparoscópicos, o uso de técnicas

de incisão única estão sendo descritas no meio médico e prometem resultados promissores em diversos estudos. No entanto, ainda levam um tempo operatório mais longo e uma taxa de conversão mais alta para a abordagem aberta, entretanto seu principal benefício descrito é a satisfação estética, principalmente com as mulheres.^{5,6,7} O menor tempo de hospitalização, menor taxa de complicação, redução a intensidade da dor na ferida, recuperação global mais eficiente e eficaz quando comparada a AA, e principalmente por ser menos invasiva.^{3,4,5,8,9}

Estes pontos positivos destacados foram relatados para os casos de apendicite aguda não complicados, em vista que em casos mais graves, onde houve perfuração do apêndice, o uso da laparoscopia exigiu mais tecnicamente do cirurgião e ocorreu uma taxa de conversão relativamente alta para apendicectomia aberta. Assim como os pacientes que possuíam comorbidades crescentes tiveram a sua abordagem cirúrgica de escolha foi para a AA.³

Os estudos analisados relatam que de forma geral, uma das principais desvantagens da abordagem laparoscópica é o maior risco de abscesso intra-abdominal quando a apendicite é complicada. Existe ainda outras complicações pós cirúrgicas com a abordagem laparoscópica, como a obstrução do intestino delgado e infecção de ferida. Por esse motivo, ainda há controvérsias quanto ao papel da laparoscopia na apendicite complicada. Porém em comparação com a taxa de complicações entre a técnica de laparoscopia e a da abordagem aberta, obteve um menor índice.^{6,8}

Embora existam determinadas características dos pacientes (idade, sexo feminino e gravidade do quadro, ou seja, perfuração), que possam influenciar na decisão da forma de abordagem, as evidências confirmam o perfil de segurança da apendicectomia laparoscópica em relação a apendicectomia aberta.³

Também foi analisado estudo que tinha as gestantes como principal foco de pesquisa, mostrando que não é razoável concluir que a apendicectomia laparoscópica durante a gravidez possa estar associada a um maior risco de perda fetal. E de fato, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos AL e AA em relação ao parto prematuro, peso ao nascer, escores de Apgar, tempo operatório ou formação de abscesso intra-abdominal após a cirurgia. Os resultados dessa meta-análise também mostraram que, em comparação com a AA, o AL pode estar associado a um menor risco de infecção da ferida e a uma menor perda de circulação sanguínea. E de acordo com as diretrizes atuais do SAGES, a AL pode ser realizada com segurança em pacientes grávidas com suspeita de apendicite.¹⁰

E como observado nos artigos analisados, a apendicectomia laparoscópica mostrou-se ser uma opção de abordagem mais efetiva do que para a cirurgia aberta em pacientes adultas obesas. Como também não houve no presente artigo diferença significativa nos resultados entre os pacientes obesos e não obesos submetidos a laparoscopia apendicectomia.⁷

Também foram analisados nos presentes artigos, os preditores de conversão da cirurgia laparoscópica para a cirurgia convencional. E foi visto que a maioria dos pacientes com apendicite aguda pode ser tratada com sucesso com laparoscopia. Porém, o único fator independente pré-operatório relacionado à conversão durante a apendicectomia laparoscópica foi a presença de comorbidades nos pacientes. No entanto, os cirurgiões devem levar em consideração que a presença de abscesso peri-apendicular e peritonite difusa estão independentemente relacionados não só à maior taxa de conversão, mas também ao maior risco de complicações pós-operatórias.¹¹

A forma de sutura do apêndice na apendicectomia laparoscópica também parece ser superior a outros métodos em relação aos parâmetros de infecções de órgãos, espaço e infecção superficial do local da operação quando comparada a AA.¹²

Nas revisões analisadas não foram encontradas indicações específicas para apendicectomia laparoscópica, porém conclui-se que a AL é um método seguro e eficaz para tratar apendicite aguda em contextos específicos, como idosos e obesos, bem como em apêndices ectópicos.¹² Mais estudos randomizados e meta-análises robustas são necessárias antes de recomendar o AL para apendicite e peritonite complicadas, bem como na gravidez.^{13,14,15}

OBJETIVOS

Objetivo primário

Quantificar os pacientes que progrediram com complicações pós-operatórias após a apendicectomia laparoscópica no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano e os fatores de risco relacionados a esse processo.

Objetivo secundário

Indagar prováveis prevenções para afastar tais complicações;

MÉTODOS

Pesquisas eletrônicas foram feitas nas bases de dados PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), e no LILACS (Literatura Latino-

Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O tema escolhido (apendicectomia laparoscópica), foi encontrado um total de 4.143 artigos, foram utilizados os seguintes descritores: postoperative complication, human e laparoscopic appendectomy.

Encontrados então um total 422 artigos nas pesquisas feitas através das bases de dados. Os filtros utilizados foram: (I) ter a presença das palavras chaves (II) conter o assunto principal, (III) idioma português, espanhol e inglês (IV) disponibilidade da versão completa do artigo, (V) o artigo deve ser uma revisão sistemática e (VI) ser uma revisão feita em até 5 anos atrás.

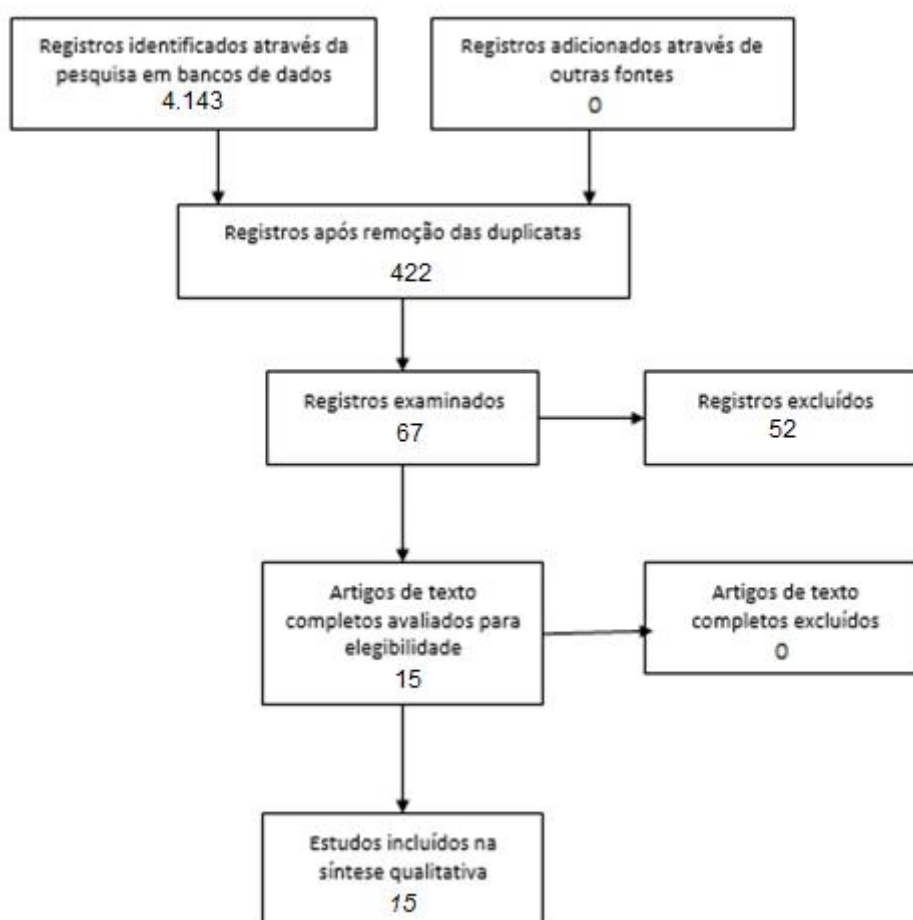
Restaram um total de 67 artigos, porém 52 foram excluídos da revisão após a leitura dos títulos e estes não abordarem adequadamente o tema.

A pré-escolha dos artigos foi feita através da leitura do título e do resumo dos artigos. E após essa pré-seleção, permaneceram no estudo 15 artigos, sendo os mesmos foram lidos na íntegra.

O número relativamente reduzido de artigos abordados nesta revisão foi devido a grande parte eram muito antigos, e assim os dados e das técnicas se encontrarem ultrapassados.

Após a realização desta revisão foi realizada uma análise dos prontuários dos pacientes submetidos a apendicectomia laparoscópica no período de 6 meses, contando a partir da liberação da plataforma Brasil.

Os artigos utilizados abordam as complicações mais comuns e frequentes da apendicectomia laparoscópica. E com a intenção de identificar as complicações mais prevalentes na cirurgia, a análise dos prontuários dos pacientes internados no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano - HCTCO no município de Teresópolis – RJ, para então relacionar os possíveis fatores de risco com as complicações.



RESULTADOS

Foram selecionados 145 pacientes sintomáticos submetidos à apendicectomia convencional ou laparoscópica para resolução do quadro de apendicite em unidade de referência do município de Teresópolis do período abril de 2014 a setembro de 2015. Estavam presentes no estudo 41 pacientes (30,59%) do sexo feminino e 104 (71,72%) do sexo masculino. A média de idade entre os pacientes, incluindo homens e mulheres, foi de 24,8 anos, a mediana foi de 21 anos e a moda foi tetra modal sendo eles: 10,12,22 e 26 anos. Entre os pacientes do sexo masculino a média de idade foi de 24 anos, a mediana foi de 19 anos, e a moda foi bimodal com 11 e 22 anos. Já entre as pacientes do sexo feminino a média de idade foi de 30,5 anos, a moda 49 anos e a mediana 26 anos. A tabela 1 mostra os resultados.

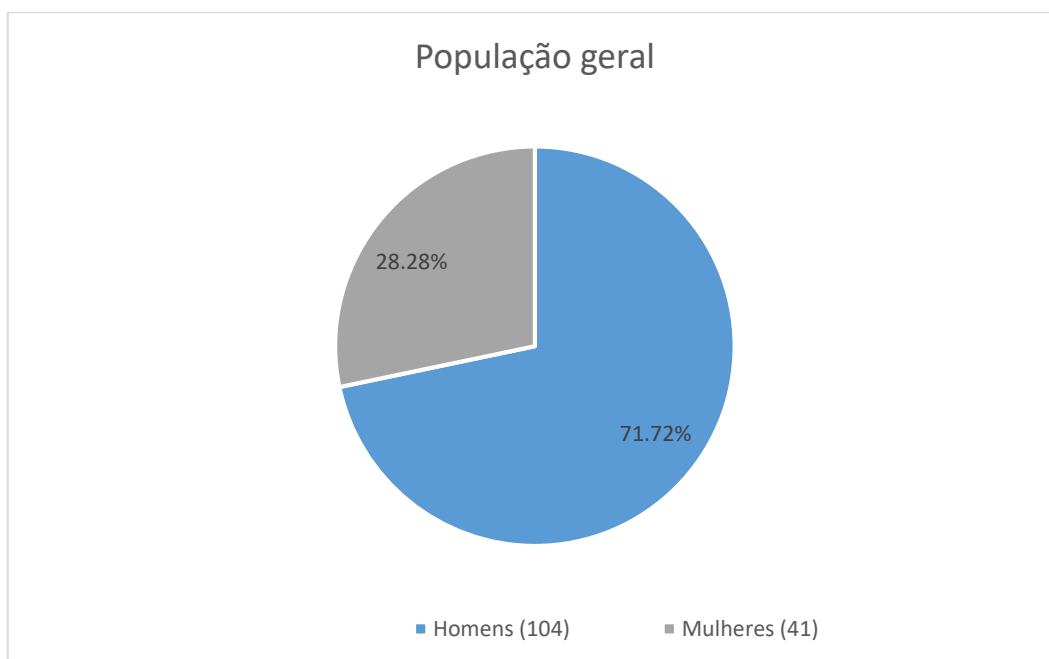


Tabela 1-Distribuição por sexo dos pacientes submetidos a apendicectomia.

Entre os 145 pacientes, o estudo de casos evidenciou a apendicectomia laparoscópica em 37 pacientes, sendo 2 delas convertidas a apendicectomia convencional. A incisão mediana infraumbilical em 45 pacientes e a incisão de Davis nos 63 pacientes restantes. A tabela 2 mostra os resultados.

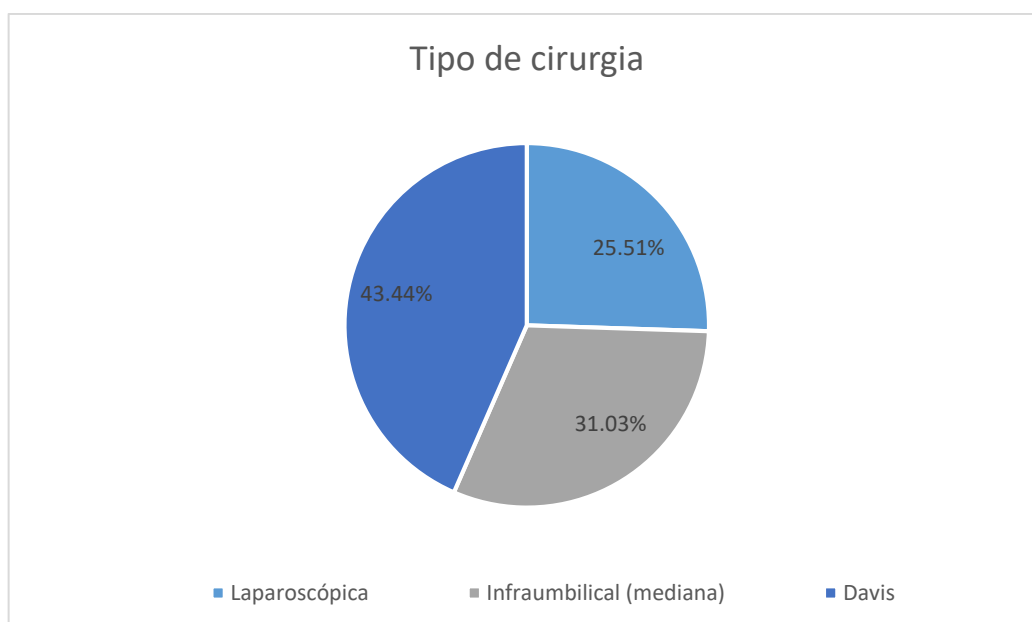


Tabela 2- Distribuição dos tipos de cirurgias de apendicectomia.

Entre os 145 prontuários analisados, 20 pacientes (13,79%) tiveram complicações. Desse total 4 (20,0%) são do sexo feminino e 16 (80,0%) são do sexo masculino. A média de idade entre as mulheres é de 32 anos e entre os homens é de 24,0 anos. A tabela 3 e 4 respectivamente mostram os resultados.

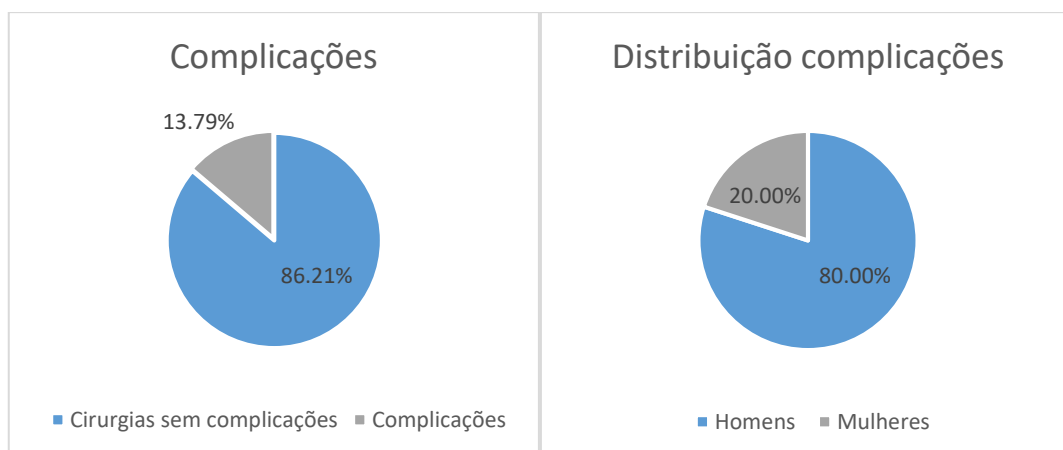


Tabela 3-Cirurgias com complicações.

Tabela 4- Distribuição gênero complicações.

Analizando a população dos pacientes com complicações pós-operatórias, observou-se que dos 20 casos, 17 foram por infecções de feridas operatórias, sendo 11 destas por apendicites grau IV, 5 com grau III e 1 com grau II, todos eles tratados com antibioticoterapia por 10 dias, evoluindo com sucesso terapêutica, com exceção de 1 caso que foi a óbito devido ao atraso de diagnóstico do caso e consequente sepse. Além desses, houve 1 caso de insuficiência renal em paciente com comorbidades prévias, 1 caso de pneumonia também com paciente com presença de comorbidades e 1 caso de paciente com hérnia incisional no local da cirurgia com posterior re-internação. A tabela 5 mostra os resultados.

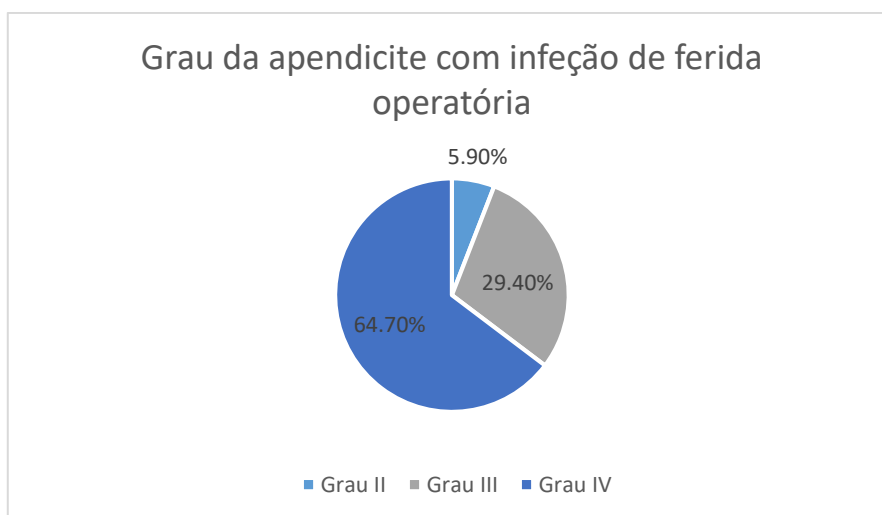


Tabela 5- Distribuição das apendicites e seus graus de evolução de doença complicadas devido a infecção da ferida operatória.

Avaliando a mesma população dos pacientes descritos acima, observou-se que dos 16 dos pacientes complicados tiveram a incisão infraumbilical mediana, 01 por videolaparoscopia convertida em mediana e 03 por incisão de Davis. E todos os 4 casos de complicações do sexo feminino foram por infecções de ferida operatória. A tabela 6 mostra os resultados.

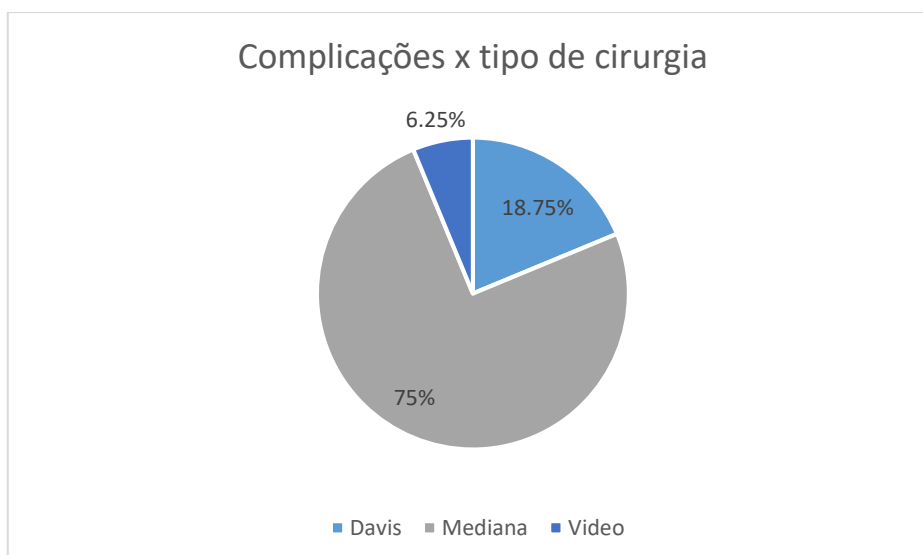


Tabela 6- Distribuição com base nas complicações por infecção da ferida operatória relacionada com o tipo de cirurgia.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a apendicite aguda foi mais prevalente no sexo masculino, estando de acordo com outros estudos realizados, apesar de ser uma afecção que tem distribuição em ambos os gêneros. A faixa etária mais prevalente foi entre 11-30 anos, estando de acordo com dados epidemiológicos que mostraram que a doença é mais prevalente em jovens na 2ª década de vida.

Neste estudo, nenhum dos pacientes foram submetidos à apendicectomia incidental, tendo em vista que foram utilizados exames de imagem complementares para aqueles quadros que não estavam claro. Assim, em mulheres com abdome agudo, o ultrassom torna-se importante para o diagnóstico diferencial com doenças do sistema genital feminino.

Em nosso estudo, todas os casos de apendicite aguda tiveram seus tratamentos definitivos através da apendicectomia seja ela convencional ou laparoscópica, quando comparado a possibilidade de tratamento feita por outros serviços em artigos analisados que utilizam apenas antibióticos. Sendo assim, nosso serviço hospitalar, está de acordo com o padrão-ouro para o tratamento da AA estabelecido pela literatura.

Conforme o grau de evolução do processo inflamatório, a apendicite aguda pode ser classificada em fase 0 como apêndice normal, fase I quando o Apêndice com hiperemia e edema, fase II quando o apêndice evolui com exsudato fibrinoso, fase III quando há necrose e abscesso no apêndice e fase IV quando o apêndice se torna perfurado.

Na literatura demonstra que grande parte das apendicites por se encontrarem no momento da cirurgia em fase II, quase em sua totalidade são resolvidas por cirurgia

laparoscópica, salvo aqueles que possuem contraindicações ou por experiência do cirurgião. Porém em nosso presente estudo a maior parte dos pacientes foi submetido a apendicectomia convencional devido a disponibilidade de material no hospital de estudo. Sendo assim, foram por via laparoscópica 25,53%, sendo 5,7% deste percentual convertido a apendicectomia convencional. A incisão mediana infraumbilical em 31,03% dos casos e a incisão de Davis nos 43,44% dos pacientes restantes.

Recomenda-se a utilização de antibióticos, profiláticos ou terapêuticos, em todos os pacientes que serão submetidos à apendicectomia, e estes devem ser iniciados antes do ato operatório. Quando profiláticos devem ser administrados na indução anestésica. As drogas escolhidas devem ser ativas contra germes Gram negativos e anaeróbios, e entre estes últimos, especificamente, *Bacteroides fragilis*. Em nosso estudo, a associação da amoxicilina com clavulanato foi a profilaxia mais utilizada nos casos moderados (grau II e III) em que se optou pelo uso de antibioticoterapia complementar a cirurgia. E a associação de ciprofloxacino com metronidazol (85%) nos casos graves de apendicite com grau IV. Os pacientes submetidos apenas à antibioticoprofilaxia tiveram menor tempo de internação quando comparados àqueles que não a realizaram. As complicações infecciosas ocorreram mais nos pacientes que não foram submetidos à antibioticoterapia adequada pós cirurgia. Portanto, é prudente o uso de antibióticos no pré-operatório, porém, a continuação da terapêutica vai depender dos achados operatórios de abscesso ou perfuração livre.

Em nosso estudo a fase II foi a mais prevalente, representando 41,66% dos casos, seguida pela fase III (21,29%), depois a fase IV (20,37%) e por último a fase I (16,66%). Ao contrário da AA não complicada, a forma perfurada é associada a maior chance de complicações pós-operatórias, como abscessos intra-abdominais, como também foi demonstrado em nosso estudo. Nestes casos drenos são amplamente utilizados por cirurgiões para evitar a formação de abscessos intra-abdominais. Nosso estudo avaliou 20 pacientes com AA complicada, dos quais 6 usaram o dreno e 14 não utilizaram. As complicações pós-operatórias mais comuns da apendicectomia estão relacionadas com o grau de inflamação apendicular. É importante levar em consideração o tempo decorrido do início do quadro e o momento da operação.

As complicações pós-operatórias em nosso estudo permaneceram em torno de 13,79%, sendo a infecção do sítio cirúrgico responsável por mais da metade delas, com 85%. A infecção do sítio operatório ocorreu em 11,72% do total de pacientes e foi a principal complicação pós-operatória. Ela é citada somente no procedimento

convencional porque é o tipo de cirurgia utilizada para os casos de apendicite complicada, e quando realizadas na forma de videolaparoscopia geralmente são convertidas, como no caso do nosso estudo. E tendo em vista que as apendicites não complicadas na maioria das vezes são realizadas pela videolaparoscopia pelos benefícios já discutidos. O tempo de internação também aumenta com a gravidade da apendicite o que foi observado em nosso estudo.

No presente estudo não se obteve muitos dados acerca das comorbidades apresentadas pelos pacientes, em vista que os prontuários examinados não eram preenchidos em sua totalidade, e, portanto, não foi possível fazer uma relação entre as complicações pós-operatórias e as comorbidades. A mortalidade é muito reduzida, sendo ela um marcador útil da qualidade de assistência de saúde. Em nosso serviço a mortalidade foi de 0,68% enquanto de acordo com a literatura, em países de renda média e baixa, a mortalidade varia entre 1-4%.

Concluindo, a apendicite aguda apresentou maior prevalência no sexo masculino, sendo mais predominante no adolescente e no adulto jovem (11-40 anos) totalizando 71,72% dos pacientes estudados, e a faixa etária mais acometida foi a da 2ª década de vida. O tempo de internação dos pacientes estiveram diretamente associados à fase evolutiva da apendicite e demonstraram um aumento conforme o aumento da gravidade da apendicite.

Dentre os 145 prontuários analisados, 20 pacientes (13,79%) tiveram complicações. Desse total, 16 acometidos (80,0%) eram do sexo masculino e 4 (20,0%) do sexo feminino. A média de idade entre as mulheres foi de 32 anos e entre os homens de 24 anos. E analisando as complicações pós-operatórias nessa população, observou-se que dos 20 casos, 17 foram por infecções de feridas operatórias, sendo 12 destas por apendicites grau IV, 4 com grau III e 1 com grau II, todos eles tratados com antibioticoterapia por 10 dias, evoluindo com sucesso terapêutica, com exceção de 1 caso que foi a óbito devido ao atraso de diagnóstico do caso e consequente sepse. Além desses, houve 1 caso de insuficiência renal em paciente com comorbidades prévias e idoso, 1 caso de pneumonia também com paciente com presença de comorbidades e idoso e 1 caso de paciente com hérnia incisional no local da cirurgia com posterior re-internação para resolução de tal afecção pós 3 meses da apendicectomia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A apendicite é uma das causas de abdome agudo mais comuns entre os homens e as mulheres afetando todas as faixas etárias, mas principalmente a 2ª década de vida.

O diagnóstico é clínico, podendo ter como auxílio o uso de exames complementares de imagem. O tipo de cirurgia vai de acordo com a estabilidade do paciente, da experiência do cirurgião e da quantidade de comorbidades dos pacientes, grande parte delas tendo a videolaparoscopia como escolha nos casos mais leves, e a cirurgia convencional, incisão de Davis ou infraumbilical mediana, nos casos considerados mais graves.

Os achados demonstram que em nosso estudo a maioria dos pacientes foram do sexo masculino e acometidos na 2ª década de vida. E a apendicectomia convencional foi a cirurgia mais utilizada no serviço devido a disponibilidade do material. Não foi possível correlacionar as comorbidades dos pacientes estudados com as complicações, em vista que os prontuários não eram preenchidos como um todo. Em relação as complicações pós cirurgias, pode-se concluir, que a videolaparoscopia tem maior benefício em relação a cirurgia convencional no âmbito global da recuperação do paciente, tempo de internação, analgesia, estética e redução das complicações. Todavia, a videolaparoscopia foi mais utilizada quando o paciente estava com quadro clínico estável, com a apendicite em estágio inicial, ou seja, grau I, II e em grande parte até o III grau. Ficando a apendicectomia convencional reservada para os casos mais graves, associada a uma apendicite avançada, ou seja, com grau IV. Já as complicações pós cirúrgicas foram significativamente representadas pelas infecções das feridas operatórias que quase em sua totalidade foram tratadas com antibioticoterapia de amplo espectro para êxito da afecção. E 64,70% dos casos de complicações das feridas operatórias eram apendicites com grau IV.

A infecção de ferida operatória é a principal causa de complicações pós apendicectomia. Talvez tivessem seus índices reduzidos se fosse utilizado antibioticoterapia de amplo espectro para todos casos de apendicites complicadas, com grau IV e alguns casos com grau III. Como também continuassem com o uso da antibioticoprofilaxia para os graus 0, I, II. Novas pesquisas devem ser feitas em prol da diminuição das taxas de infecção pós-operatórias.

CONFLITO DE INTERESSE

Não existe nenhum conflito de interesse.

AGRADECIMENTO

A autora agradece ao Professor Carlos Pereira Nunes a toda dedicação e auxílio na formatação do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Mannu GS, Sudul MK, Bettencourt-Silva JH, Cumber E, Li F, Clark AB, Loke YK, et al. Closure methods of the appendix stump for complications during laparoscopic appendectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 11. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006437.pub3/media/CD006437/CD006437_standard.pdf
2. Jaschinski T, Mosch C, Eikermann M, Neugebauer E; et al. Laparoscopic versus open appendectomy in patients with suspected appendicitis: a systematic review of meta-analyses of randomised controlled trials. *Jaschinski. BMC Gastroenterology* (2015). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399217/?report=reader>
3. Blackmore C, Tanyingo MD, Gilaad G, Kaplan MD, Dixon E, Anthony R, Ball CG, et al. A comparison of outcomes between laparoscopic and open appendectomy in Canada. 2015; <http://www.canjsurg.ca/vol58-issue6/58-6-431/>
4. Cai YL, Xiong XZ, Wu SJ, Cheng Y, Lu J, Zhang J, Lin YX, Cheng NS, et al. Single-incision laparoscopic appendectomy vs conventional laparoscopic appendectomy: Systematic review and meta-analysis. 2013; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3746391/>
5. Zhou A, Jin K, Zhang J, Wang W, Sun W, Ruan C, Hu Z, et al. Single Incision versus Conventional Multiport Laparoscopic Appendectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2014; <https://www.karger.com/Article/FullText/369217>
6. Lin HF, Lai HS, La IR, et al. Laparoscopic treatment of perforated appendicitis. 2014; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202363/>
7. Bobby V.M; Dasari A, Baker J, Markar S, Gardiner K, et al. Laparoscopic appendectomy in obese is associated with improvements in clinical outcome. 2015; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919114010152>
8. Pino C, Muñoz R, Rada G, et al. Laparoscopic versus open appendectomy for complicated appendicitis. 2018; <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/7370>
9. Markar S, Penna M, Harris A, et al. Laparoscopic Approach to Appendectomy Reduces the Incidence of Short- and Long-Term Post-operative Bowel Obstruction: Systematic Review and Pooled Analysis, 2014; <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11605-014-2572-7>
10. Lee S Y, Lee J, et al. Laparoscopic appendectomy versus open appendectomy for suspected appendicitis during pregnancy: a systematic review and updated meta-analysis; 2019; <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-019-0505-9>
11. Antonacci N, Ricci C, Taffurelli G, Monari F, Governatore M, Caira A, Leone A, Cervellera M, Minni F, Cola B, et al. Laparoscopic appendectomy: Which factors are predictors of conversion? A high-volume prospective cohort study; 2015; <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.06.089>
12. Stavros A, Mavridis D, Hajibandeh S, Fragiadakis G, Philathidis A, et al. Optimal stump management in laparoscopic appendectomy: a network meta-analysis by the minimally invasive surgery synthesis of the interventions and outcomes network; 2017; [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(17\)30483-X/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(17)30483-X/fulltext)
13. Popa D, Soltes M, Uranues S, Fingerhut, et al. Are There Specific Indications for

Laparoscopic Appendectomy? A Review and Critical Appraisal of the Literature; 2015;
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/lap.2014.0624>

14. Ukai T, Shikata S, Takeda H, Dawes L, Noguchi Y, Nakayama T, Takemura Y;
Evidence of surgical outcomes fluctuates over time: results from a cumulative meta-
analysis of laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis; 2016;
<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-016-0453-0>

15. Ramon R. Gorter, Hasan H. Eker, Marguerite A. W. Gorter-Stam, Gabor S. A. Abis
A, Acharya A, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus
development conference 2015; 2016;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5082605/>

A ULTRASSONAGRAFIA PARA O DIAGNÓSTICO DE PNEUMOTÓRAX

ULTRASONOGRAPHY FOR THE DIAGNOSIS OF PNEUMOTHORAX

Clara de L. B. de Mello¹, Carlos P. Nunes², Ana Raquel T. Moraes³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Pneumotórax; Ultrassonografia; Diagnóstico.
Keywords: Pneumothorax; Ultrasonograph; Diagnosis.

RESUMO

Introdução: As lesões torácicas traumáticas constituem uma das principais causas de encaminhamento de pacientes aos serviços de emergência médica, e uma das consequências mais prevalente é o pneumotórax. Muitas dessas vítimas morrem após chegarem ao hospital, de forma que, um diagnóstico preciso e rápido poderia diminuir a mortalidade desse tipo de traumatismo. **Objetivo:** Avaliar a acurácia da ultrassonografia para o diagnóstico de pneumotórax. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática a partir de estudos publicados nos últimos cinco anos, em que se avaliou a acurácia da ultrassonografia para diagnosticar pneumotórax em comparação com outros métodos. Os descritores em inglês pesquisados nos DECS (Descritores de Ciência e Saúde) foram: pneumothorax, ultrasonograph, diagnosis. A base de dados utilizada foi o PUBMED. **Discussão:** Durante muitos anos o ultrassom não era considerado um bom método para avaliação dos pulmões, visto que o ar é uma barreira às ondas ultrassonográficas. Entretanto, conceitos mais atuais partem do princípio que as agressões agudas reduzem a quantidade de ar de dentro do órgão, fenômeno que gera alterações-padrão que permitem firmar diagnósticos com boa precisão. **Conclusão:** De acordo com os levantamentos reproduzidos no presente estudo, a ultrassonografia tem elevada sensibilidade e especificidade para diagnosticar pneumotórax. Além disso, é um exame barato e está amplamente disponível nas unidades de emergência. Dessa forma, o ultrassom representa uma nova e eficaz abordagem para avaliação inicial desse tipo de lesão.

ABSTRACT

Background: Traumatic chest injuries are one of the main causes of referral of patients

¹ Aluna do curso de graduação em Medicina do UNIFESO. Clara.bandeira@hotmail.com.

² Professor do curso de graduação em Medicina do UNIFESO.

³ Médica cirurgiã do Hospital Municipal Miguel Couto.

to emergency medical services, and one of the most prevalent consequences is pneumothorax. Great part of these victims dies after arriving at the hospital, so an accurate and rapid diagnosis could decrease the mortality of this type of trauma.

Objectives: To evaluate the accuracy of ultrasound for the diagnosis of pneumothorax.

Methods: A systematic review was conducted from studies published in the last five years, which evaluated the accuracy of ultrasound to diagnose pneumothorax compared to other methods. The English descriptors searched in the DeCS (Science and Health Descriptors) were “pneumothorax, ultrasonography, diagnosis”. The database used was PubMed.

Discussion: For many years, ultrasound was not considered a good method for lung evaluation, because air is a barrier to ultrasound waves. However, more current concepts assume that acute aggressions reduce the amount of air inside the organ, a phenomenon that generates standard changes that allow the diagnosis to be made with good accuracy. **Conclusion:** According to the surveys reproduced in the present study, ultrasound has high sensitivity and specificity to diagnose pneumothorax. In addition, it is a cheap exam and is widely available in emergency units. Thus, ultrasound represents a new and effective approach for the initial evaluation of this type of lesion.

INTRODUÇÃO

As lesões torácicas traumáticas constituem uma das principais causas de encaminhamento de pacientes aos serviços de emergência médica, e uma das consequências mais prevalente é o pneumotórax (PTX).¹ Grande parte dessas vítimas morrem após chegarem ao hospital, de forma que, um diagnóstico preciso e rápido poderia diminuir a mortalidade desse tipo de traumatismo.²

O pneumotórax é definido pela presença de ar entre a pleura parietal e a pleura visceral, e o seu diagnóstico é baseado na história e exame físico do paciente, e confirmado através de exames de imagem.²

Os sintomas mais comuns são a dor torácica e dispneia. Ao exame físico pode-se encontrar redução do murmuro vesicular, diminuição da expansibilidade torácica, aumento do volume do hemitórax acometido e, timpanismo à percussão ipsilateral.²

Atualmente, a radiografia simples de tórax é o exame inicial utilizado para confirmação do pneumotórax. Isto se deve ao fato de que este é um método não invasivo, de baixo custo e amplamente disponível.³ Entretanto, a sensibilidade diagnóstica da radiografia para a detecção de ar na cavidade pleural em pacientes traumatizados é limitada, principalmente em pacientes em decúbito dorsal ou em situações de pneumotórax oculto.³

A tomografia computadorizada (TC) é considerada o exame padrão-ouro para detecção de ar na cavidade pleural.³ Por outro lado, trata-se de um exame demorado, que atrasa o diagnóstico do pneumotórax, além do fato de não ser seguro para pacientes instáveis, sendo necessário transportar a vítima até o equipamento.³

Nas últimas décadas, a ultrassonografia (USG) tem se consolidado como uma boa alternativa para o diagnóstico de pneumotórax.³ Tal fator se deve não apenas à sua boa sensibilidade, mas também à rápida velocidade com que o exame pode ser realizado, bem como à sua portabilidade, podendo ser feito à beira-leito.³

Diante deste cenário, durante os anos de 2011 e 2012 surgiram diversos estudos com o objetivo avaliar a acurácia do ultrassom para o diagnóstico de pneumotórax, que conseguiram demonstrar grande sensibilidade e especificidade do exame para a detecção dessa condição.⁴ Apesar disso, a ultrassonografia ainda é subutilizada com essa finalidade, o que se deve, principalmente, ao fato de que este é um exame operador dependente, e ainda faltam médicos habilitados que atuem na emergência, sobretudo no contexto do trauma.^{5, 6}

OBJETIVO

Primário: Avaliar a acurácia da ultrassonografia para o diagnóstico de pneumotórax em comparação com outros métodos, tendo a tomografia computadorizada como exame padrão ouro.

Secundário: Elencar as principais alterações visualizadas neste exame que indicam a presença de ar dentro da cavidade pleural.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática a partir de estudos publicados nos últimos 5 anos, em que se avaliou a acurácia da ultrassonografia para diagnosticar pneumotórax.

Os descritores em inglês pesquisados nos DECS (Descritores de Ciência e Saúde) foram: pneumothorax, ultrasonograph, diagnosis. A base de dados utilizada foi o PUBMED.

A partir desta seleção foram encontrados 403 artigos. O critério de inclusão consistiu em estudos que avaliaram a eficácia da ultrassonografia de forma comparativa com os principais métodos utilizados na atualidade - a radiografia e/ou a tomografia computadorizada. Foram excluídos os artigos em que a pesquisa não foi realizada em seres-humanos. Após esta triagem, sete estudos foram eleitos para análise.

DISCUSSÃO

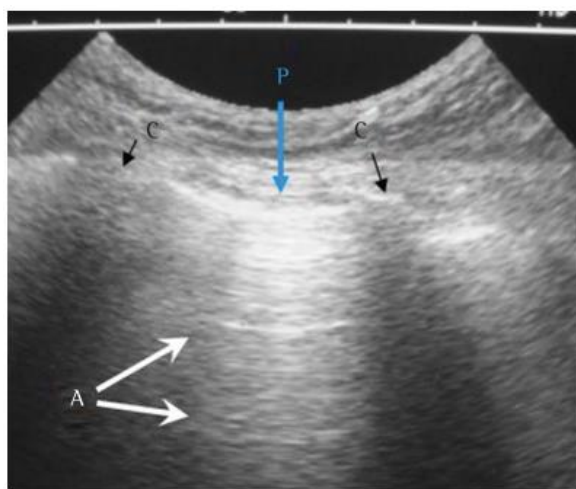
Durante muitos anos o ultrassom não era considerado um bom método para avaliação dos pulmões, visto que o ar é uma barreira às ondas ultrassonográficas. Entretanto, conceitos mais atuais partem do princípio que as agressões agudas reduzem a quantidade de ar de dentro do órgão, fenômeno que gera alterações-padrão que permitem firmar diagnósticos com boa precisão.⁵

A avaliação pelo ultrassom pulmonar inicia-se no modo brilho (modo B). A depender da densidade das estruturas avaliadas, estas refletem as ondas ultrassonográficas, que são representadas em escala de cinza.⁵ Já as estruturas que não refletem tais ondas, chamadas de anecoicas, são representadas em preto.⁵

As costelas bloqueiam a propagação das ondas, de forma que reproduzem uma sombra acústica posterior.⁵ A principal estrutura que deve ser identificada exame ultrassonográfico do tórax é a linha pleural. Esta corresponde ao encontro da pleura parietal com a pleura visceral, e aparece como uma linha horizontal hiperecogênica.⁵ Durante os movimentos respiratórios de um pulmão normal, ocorre o deslizamento entre as duas camadas, o que gera uma linha pleural cintilante, sendo este um sinal que depõe contra a presença de pneumotórax.^{3,5}

Além disso, como o parênquima pulmonar normal não é visível, visto que o ar impede a propagação da onda do ultrassom, a linha pleural gera uma repetição artefactual, conjunto chamado de linhas A. Estas consistem em linhas horizontais hiperecogênicas que se repetem em intervalos iguais, e que não se movimentam com os movimentos respiratórios, indicando que o pulmão encontra-se bem aerado (fig. 01).^{3,5}

Figura 1: Imagem de ultrassom pulmonar em pulmão normal.

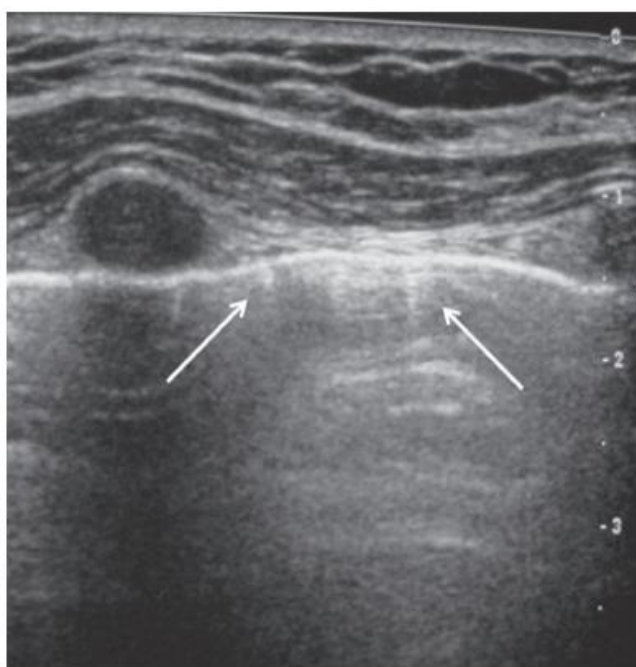


Identifica-se um espaço intercostal formado por duas costelas adjacentes (imagens escuras indicadas pelas letras C), e a linha pleural (clara, aproximadamente 0,5 cm abaixo do nível das costelas e indicada pela letra P). Além disso, são identificadas as linhas A (horizontais e clara, indicadas pelas letras A). FONTE: Neto⁵, 2012

Outro conjunto importante no exame ultrassonográfico de pulmão são as linhas B. Estas são pequenos traços verticais, perpendiculares à linha pleural, e com aspecto de cauda de cometa (fig. 02). Embora possam ser encontradas em cerca de 30% de indivíduos saudáveis, as linhas B representam o preenchimento de septos interlobulares, sendo mais encontradas em edemas pulmonares ou intersticiopatias. Assim, a presença das linhas B é útil para descartar o pneumotórax.⁶

Desta forma, pode-se concluir que a presença de linha pleural cintilante, linhas A ou linhas B são indicativos da ausência de pneumotórax.⁵

Figura 2: Imagem de ultrassom pulmonar em pulmão normal.



Linhas B são perpendiculares à superfície pleural, representam a interface refletora entre os septos interlobulares e o pulmão normal, e têm morfologia em cauda de cometa (setas).

FONTE: Neto⁶, 2016

Já o modo movimento (modo M) do ultrassom permite acompanhar uma imagem ao longo do tempo, o que permite a análise de movimentação do objeto.⁵

Abaixo da linha pleural, os movimentos respiratórios produzem um padrão granular homogêneo, com uma aparência semelhante à da areia, conhecido como sinal da praia.⁵

No pneumotórax, a presença de ar na cavidade impede que ocorra o deslizamento entre as duas camadas pleurais e, desta forma, o padrão granular normal visualizado abaixo da linha pleural é substituído por linhas paralelas, conhecido como sinal da estratosfera.^{3,5}

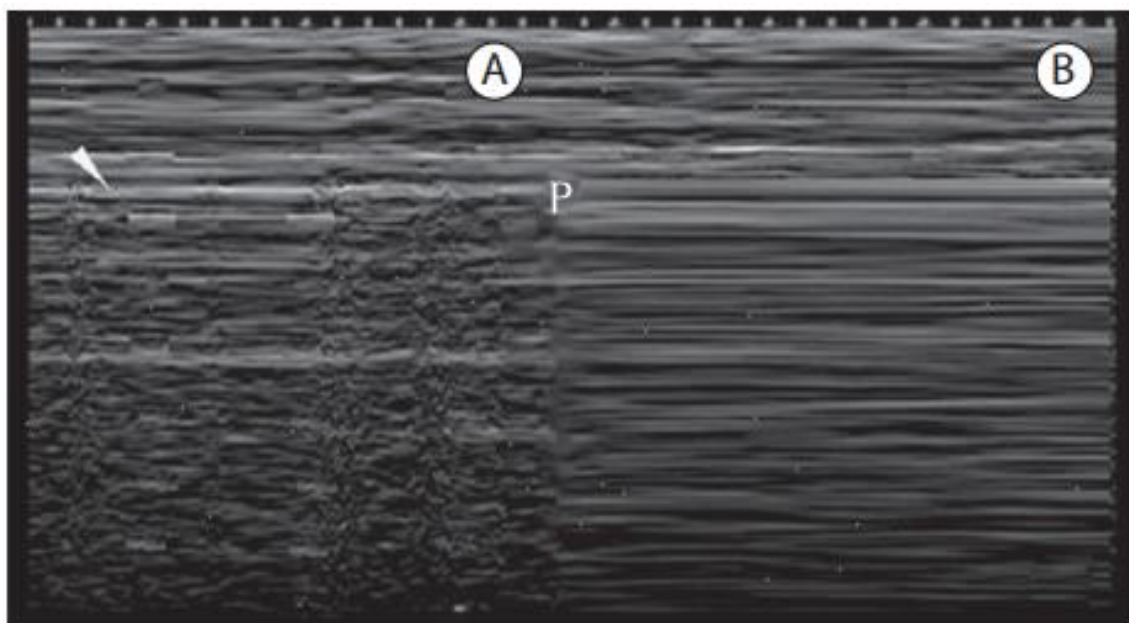
No entanto, este achado não é específico para pneumotórax, visto que também é encontrado em outras condições em que não há movimento respiratório, como apneia

ou pleurite.³

O ponto de contato entre uma área em que há deslizamento pleural - sinal da praia - e uma área com ausência de deslizamento pleural – sinal da estratosfera – é chamado de ponto pulmonar (fig. 03). Este achado indica que o parênquima pulmonar está parcialmente colapsado, e é 100% específico para pneumotórax.⁵

Desta forma, conclui-se que para o diagnóstico definitivo de pneumotórax, deve-se levar em consideração três critérios: (1) hemitórax com ausência de deslizamento pleural, caracterizado pelo sinal da estratosfera; (2) presença do ponto pulmonar; (3) ausência de linhas B.^{3,6}

Figura 3: Ultrassom pulmonar em modo movimento.



Identifica-se um padrão normal à esquerda (em a) – sinal da praia (imagem linear superficial), linha pleural (clara, indicada pela seta) e padrão granular homogêneo abaixo, que corresponde ao deslizamento pleural. Na área em b, os achados são lineares, não havendo documentação de deslizamento – sinal da estratosfera. O encontro da imagem a + b identifique o ponto pulmonar, achado 100% específico para pneumotórax.

FONTE: Neto⁵, 2012

Heydari F. e companheiros fizeram um estudo transversal em dois serviços de emergência do Irã, de julho de 2012 a junho de 2013.¹ Durante esse período, todos os pacientes vítimas de trauma torácico penetrante foram submetidos ao ultrassom à beira-leito, e à radiografia de tórax anterior e lateral em posição ortostática.¹ O primeiro exame foi avaliado por um especialista em medicina de emergência treinado para tal função, e o segundo exame era avaliado por um radiologista, sendo que ambos os médicos avaliadores eram cegos para os objetivos da pesquisa.¹ Todos os pacientes que apresentaram os exames iniciais normais foram submetidos a uma nova avaliação após três horas.¹

Após a seleção da amostra, 64 pacientes foram incluídos no estudo.¹ Entre eles,

tanto a radiografia torácica quanto o exame ultrassonográfico identificaram 8 pacientes com pneumotórax e 1 paciente com hemotórax no exame inicial.¹ De forma que a concordância entre os dois exames foi de 100%.¹

Entre os outros 55 pacientes que obtiveram a primeira avaliação normal, outros 3 pacientes foram diagnosticados com pneumotórax tanto pela radiografia quanto pela ultrassonografia realizados após 3 horas.¹ Novamente a concordância entre os dois exames foi de 100%, concluindo-se, portanto, que a ultrassonografia é tão eficaz quanto à radiografia.¹

Outro estudo realizado no departamento de emergência de um hospital em Yokohama comparou a acurácia entre a radiografia torácica oblíqua e a ultrassonografia para o diagnóstico de pneumotórax oculto, isto é, aquele pneumotórax que não é identificado pela radiografia torácica anteroposterior em posição supina.⁸

Entre janeiro de 2010 até dezembro de 2014, todos os pacientes com trauma torácico fechado com suspeita clínica de pneumotórax que chegaram ao serviço de emergência foram submetidos à radiografia oblíqua e à ultrassonografia.⁸ O primeiro exame foi interpretado por um radiologista de emergência, e o segundo por um médico de emergência treinado em ultrassonografia pulmonar.⁸ Ambos os médicos não tinham conhecimento de outras informações.⁸

Posteriormente, os pacientes eram submetidos à tomografia computadorizada, sendo este o exame padrão-ouro para comparação entre os diagnósticos.⁸

Após os critérios de exclusão, 159 pacientes foram incluídos no estudo.⁸ A radiografia oblíqua apresentou resultado positivo verdadeiro em 12,8% dos casos, falso positivo em 0,6%, negativo verdadeiro em 73,2%, e falso negativo em 11,9%.⁸ A ultrassonografia apresentou resultado positivo verdadeiro em 13,8% dos casos, falso positivo em 1%, negativo verdadeiro em 77,0%, e falso negativo em 8,2%.⁸

Assim, a radiografia oblíqua apresentou sensibilidade de 61,4% e especificidade de 99,2%, enquanto a ultrassonografia apresentou sensibilidade 62,9% e especificidade de 98,8%.⁸

Desta forma, não houve diferença significativa entre a acurácia diagnósticas dos exames,⁸ sendo possível concluir que a ultrassonografia é tão eficaz quanto a radiografia oblíqua para o diagnóstico de pneumotórax oculto.⁸

O estudo de Cattarossi e companheiros, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital na Itália, comparou a acurácia entre a ultrassonografia, a radiografia torácica e a transiluminação em neonatos com desconforto respiratório,

com pneumotórax confirmado por aspiração torácica ou inserção de dreno torácico.⁹

Entre os 49 recém-nascidos incluídos na pesquisa, 23 tinham pneumotórax.⁹ A ultrassonografia diagnosticou todos os casos, enquanto o raio-X não detectou um deles, e a transiluminação não detectou 3 casos.⁹

Assim, a sensibilidade e a especificidade no diagnóstico de pneumotórax foram, respectivamente, 1 para a ultrassonografia, 0,96 e 1 para a radiografia de tórax, e 0,87 e 0,96 para a transiluminação torácica.⁹

Dessa forma, o estudo concluiu que a ultrassonografia é o método mais sensível e específico para diagnóstico de pneumotórax em pacientes neonatos.⁹

Um outro estudo realizado na Unidade de Pneumologia Intervencionista do Hospital Morgagni, na Itália, comparou a precisão diagnóstica da ultrassonografia e da radiografia de tórax para a detecção de pneumotórax em pacientes que foram submetidos a uma criobiopsia pulmonar transbrônquica (CPTB) devido a alguma doença parenquimatosa difusa.¹⁰

Durante dezembro de 2015 a fevereiro de 2016, todos que os pacientes que realizaram CPTB, foram submetidos ao USG e ao RX três horas depois¹⁰. A ultrassonografia foi avaliada por dois pneumologistas treinados para tal competência e, que estavam cegos para a avaliação do RX. A radiografia de tórax foi realizada na projeção ântero-posterior em pacientes em ortostase, e foram avaliadas por um radiologista de plantão e, posteriormente revisados por um segundo radiologista cego para os demais resultados.¹⁰ Os casos em que não havia concordância entre os dois exames eram submetidos a tomografia computadorizada de tórax.¹⁰

Quarenta e três pacientes foram incluídos no estudo. A radiografia torácica foi positiva em 10 (23%) pacientes, com total concordância entre os dois avaliadores.¹⁰ Já a ultrassonografia foi positiva em 11 casos (25%), e houve concordância completa entre os dois pneumologistas, com uma sensibilidade de 90%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo 82%, e valor preditivo negativo 97%.¹⁰ Um paciente (2%) foi negativo na ultrassonografia e positivo na radiografia.¹⁰ Entretanto, três pacientes (6%) foram positivos no USG e negativos no RX.¹⁰

A conclusão do estudo é de que a ultrassonografia é altamente sensível e específica para o diagnóstico de pneumotórax, com maior precisão do que a radiografia de tórax.¹⁰

O estudo realizado pelo departamento de pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, em Portugal, comparou a eficácia da ultrassonografia e da

radiografia de tórax para verificar a ausência de pneumotórax residual antes da remoção do dreno torácico em pacientes que sofreram pneumotórax.¹¹ Ambos os exames foram realizados após a cessação do borbulhamento do dreno torácico.¹¹

Foram inclusos dezesseis pacientes, e nenhum pneumotórax residual foi detectado por ambos os métodos, de forma que os drenos torácicos foram removidos satisfatoriamente em todos os pacientes, sem recorrência de pneumotórax.¹¹

Concluiu-se, então, que o ultrassom é, pelo menos, tão bom quanto a radiografia de tórax na detecção de pneumotórax residual antes da remoção da drenagem torácica.¹¹

Walled Abdalla e companheiros realizaram um estudo que comparou a eficácia diagnóstica da ultrassonografia e da radiografia de tórax para diagnosticar pneumotórax em pacientes críticos que estavam sob o risco de desenvolver pneumotórax, isto é, pacientes submetidos a toracocentese, ou sob ventilação mecânica, ou com cateter venoso central, ou politraumatizados.¹²

A tomografia computadorizada de tórax foi o método padrão-ouro utilizado para comparação.¹² Todos os pacientes foram submetidos aos três exames em decúbito dorsal.¹² O médico intensivista que realizou a USG e os radiologistas que avaliaram o RX e a TC estavam cegos para os resultados dos exames.¹²

Ao todo, 192 pacientes completaram o estudo.¹² A tomografia de tórax diagnosticou PTX em 36 pacientes, dos quais a USG detectou 31 e o RX somente 19 dos casos.¹² De forma que a USG obteve sensibilidade significativamente maior (86,1% vs. 52,7%), e valor preditivo negativo superior (96,8% vs. 90,1%).¹² Em contrapartida, a radiografia obteve especificidade minimante maior (99,4% vs. 97,4) e valor preditivo positivo maior (95,0% vs. 88,6%).¹²

Diante dos resultados, o estudo concluiu que a ultrassonografia é um método mais preciso do que a radiografia anteroposterior à beira do leito e, recomendou o seu uso rotineiro na avaliação inicial de pacientes politraumatizados no cenário de emergência.¹²

Já o estudo de Seyhmus Kaya e companheiros comparou a acurácia diagnóstica da ultrassonografia e da radiografia de tórax em pacientes com trauma torácico contuso que se apresentaram à emergência de um hospital universitário durante 10 meses.¹³

A USG foi realizada por um médico emergencista treinado e o RX foi avaliado por um radiologista. A tomografia computadorizada foi o método padrão-ouro para comparação, também avaliado por um radiologista.¹³ Todos os médicos envolvidos eram

cegos em relação aos achados dos outros exames.¹³

O estudo incluiu 212 pacientes, sendo diagnosticados 25 casos de pneumotórax (11,8%).¹³ A ultrassonografia detectou 22 destes, enquanto a radiografia revelou apenas 8 casos.¹³

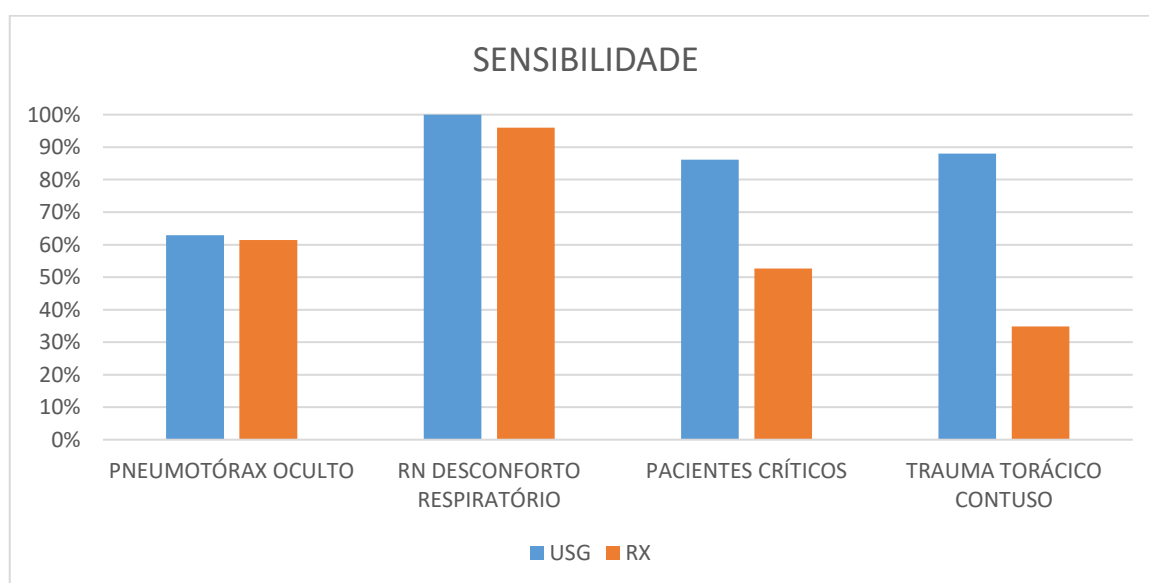
A sensibilidade do USG foi de 88%, especificidade 99,5%, valor preditivo positivo 95,7% e valor preditivo negativo 98,4%.¹³ Já a sensibilidade do RX foi de 34,8%, a especificidade 100%, valor preditivo positivo 100% e valor preditivo negativo 92,6%.¹³

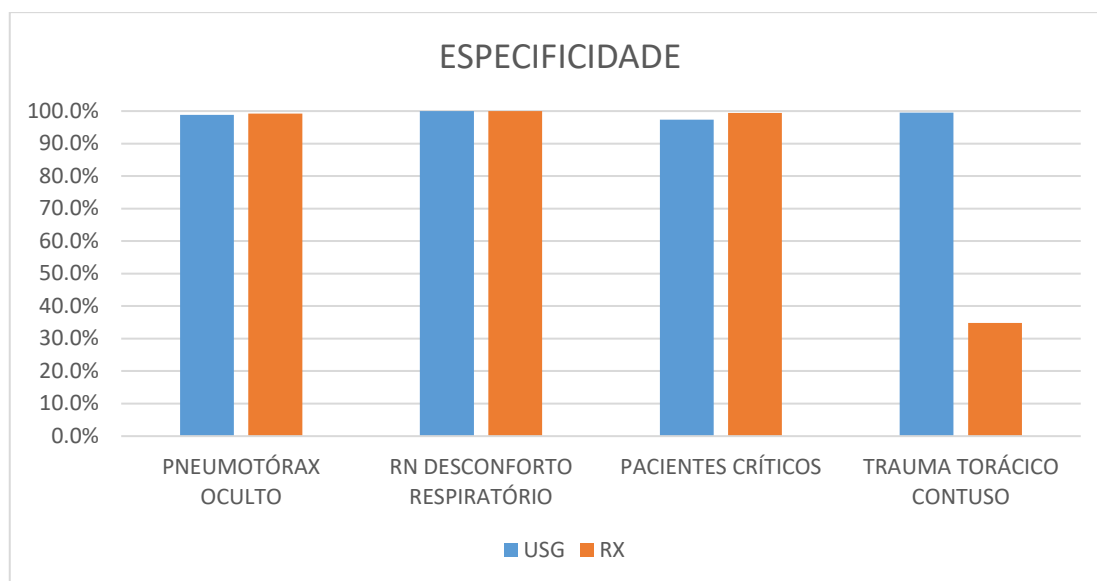
A conclusão do estudo foi de que a ultrassonografia é melhor do que a radiografia na avaliação inicial de pacientes com trauma torácico contuso, sendo um importante método para o diagnóstico de pneumotórax precoce a beira leito, principalmente em pacientes instáveis.¹³

CONCLUSÃO

De acordo com os levantamentos reproduzidos no presente estudo, a ultrassonografia possui elevada acurácia no diagnóstico de pneumotórax. Quando comparada à radiografia, método mais utilizado na atualidade, a USG tem maior sensibilidade, e especificidade equiparada.

Os gráficos abaixo foram reproduzidos a partir dos resultados dos estudos analisados. Não foram incluídas a pesquisa de Heydari e companheiros e, Coutinho e companheiros pois estes se limitaram apenas em comparar a USG e o RX, sem um método padrão-ouro de referência, não sendo possível verificar a sensibilidade e especificidade dos exames.





A superioridade do ultrassom torna-se ainda mais significativa nos cenários de trauma, visto que a melhor incidência da radiografia para diagnosticar esse tipo de lesão é com o paciente em ortostase. Entretanto, na maioria dos casos, tal posição é impossibilitada devido a fatores como instabilidade hemodinâmica, estado de consciência alterado, imobilização por lesões ortopédica e proteção de vértebras cervicais e, dessa forma, o pneumotórax pode não ser identificado na radiografia em supino.

A tomografia computadorizada, apesar de ser o exame padrão-ouro para o diagnóstico de pneumotórax, apresenta diversas desvantagens quando comparada à ultrassonografia, como a necessidade de transportar pacientes críticos até o equipamento, tempo demorado de realização, maior radiação, alto custo e baixa disponibilidade.

Assim, o ultrassom representa uma nova e eficaz abordagem para detecção do pneumotórax, pois além de apresentar elevada sensibilidade e especificidade, tem como vantagens a ausência de radiação; menor custo financeiro e operacional; alta disponibilidade nas unidades de emergência; portabilidade, podendo ser realizada à beira-leito; e menor tempo para a realização do exame, fatores cruciais para a boa evolução de pacientes graves.

Por outro lado, algumas características dos pacientes, como obesidade, presença de curativos ou enfisema subcutâneo, podem limitar a realização do exame. Além disso, por se tratar de um método operador dependente, é necessário um treinamento adequado para executá-lo de maneira efetiva.

Assim, os resultados dessa pesquisa corroboram investigações anteriores que indicam que a ultrassonografia é mais precisa do que a radiografia de tórax para a

detecção de pneumotórax, e possui importantes vantagens em relação à tomografia computadorizada, principalmente para pacientes hemodinamicamente instáveis.

Dessa forma, a utilização do ultrassom é um método eficaz e conveniente para a detecção de pneumotórax, sobretudo no cenário de trauma, e assim, seria de grande valia maior incorporação deste conhecimento por médicos que trabalham em serviços de emergência e cuidados intensivos, a fim de garantir uma boa evolução de vítimas de pneumotórax.

A presente análise não buscou identificar por quais os motivos a ultrassonografia ainda é subutilizada nos serviços de emergência apesar de sua boa acurácia já ter sido comprovada.

Assim, pesquisas futuras podem ser elaboradas com o objetivo de identificar as razões que fazem com que o ultrassom ainda não seja o principal exame na avaliação inicial do paciente com suspeita de pneumotórax.

REFERÊNCIAS

1. Heydari F, Esmailian M, Dehghanniri M. Diagnostic Accuracy of Ultrasonography in the Initial Evaluation of Patients with Penetrating Chest Trauma. *Emergency* vol. 2, n. 2, pp 81-84; Isfahan University of Medical Sciences; Tehran, 2014
2. ATLS – Advanced Trauma Life Support, 10th Edition. American College Of Surgeons. Chicago, 2018.
3. Chen L, Zhang Z. Bedside ultrasonography for diagnosis of pneumothorax. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, Vol 5, no 4; China, 2015.
4. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, Caldito G. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Critical Care*, 17:R208; Shreveport, 2013.
5. Neto FLD, Dalcin PTR, Teixeira C, Beltrami FG. Ultrassom pulmonar em pacientes críticos: uma nova ferramenta diagnóstica. *J. Bras. Pneumol.* vol.38 no.2. São Paulo Mar./Apr. 2012.
6. Neto MJF, Junior AR, Vieira FAC, Silva PAD, Funari MBG. Avanços na ultrassonografia pulmonar. *Einstein*, vol. 14, n. 3, pp 443-448; São Paulo, 2016.
7. Ding W, Shen Y, Yang J, He X, Zhan M. Diagnosis of Pneumothorax by Radiography and Ultrasonography. A meta-analysis. *Chest* 140, 4; American College of Chest Physicians, 2011.
8. Matsumoto S, Sekine K, Funabiki T, Orita T, Shimizu M, Hayashida K, et al. Diagnostic accuracy of oblique chest radiograph for occult pneumothorax: comparison with ultrasonography. *World Journal of Emergency Surgery* 11:5; Yokohama, 2016.
9. Cattarossi L, Copetti R, Brusa G, Pintaldi S. Lung Ultrasound Diagnostic Accuracy in Neonatal Pneumothorax. *Canadian Respiratory Journal*, Article Volume 2016.56, ID 6515069; 2016
10. Viglietta L, Imchingolo R, Pavano C, Tomassetti S, Piciocchi S, Smargiassi A,

Ravaglia C, Dubini A, Gurioli G, Gurioli C, Poletti V. Ultrasonography for the Diagnosis of Pneumothorax after Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *Interventional Pulmonology, Respiration*, 94:232-23, DOI: 101159/000477818, Forlì, 2017.

11. Coutinho D, Oliveira MJ, Ribeiro C. Uso de la ecografia torácica em la comprobación de la resolución del neumotórax trams drenaje. *Arch Bronconeumol*. 53(5):288-290, Vila Nova de Gaia e Espinho, 2017.

12. Abdalla W, Elgendy M, Abdelaziz AA, Ammar MA. Lung ultrasound versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax in critically ill patients: A prospective, single-blind study. *Saudi Journal of Anaesthesia* 10(3): 265–269. Cairo Egypt, 2016.

13. Kaya S, Çevik AA, Acar N, Döner E, Sivrikoz C, Özkan R. A study on the evaluation of pneumothorax by imaging methods in patients presenting to the emergenc department for blunt thoracic trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. Vol. 21, No. 5, 2015.

14. Lichtenstein D. Should lung ultrasonography be more widely used in the assessment of acute respiratory disease? *Expert Rev Respir Med*. 2010.

15. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011.

16. Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. *Chest*. 2011.

17. Reissig A, Copetti R, Kroegel C. Current role of emergency ultrasound of the chest. *Crit Care Med*. 2011.

18. Tutino L, Cianchi G, Barbani F, Batacchi S, Cammelli R, Peris A. Time needed to achieve completeness and accuracy in bedside lung ultrasound reporting in intensive care unit. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010.

19. Zanobetti M, Poggioni C, Pini R. Can chest ultrasonography replace standard chest radiography for evaluation of acute dyspnea in the ED? *Chest*. 2011.

ASSISTÊNCIA AMBULATORIAL NO SUS À MULHERES PORTADORES DE CA DE MAMA

ANALYSIS OF OUTPATIENT CARE OF THE SUS FOR WOMEN WITH BREAST CANCER

Lucas R. Schiavo¹; Valter L. C. Gonçalves²; Rômulo C. Souza³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Mamografia; Neoplasia de mama; BI-RADS; Doença da mama.

Keywords: Mammography; Breast Neoplasms; BI-RADS; Breast Diseases.

RESUMO

Introdução: As neoplasias são cada vez mais comuns na sociedade mundial. Essa doença é caracterizada por uma proliferação celular descontrolada, que gera desequilíbrio no sistema orgânico. Restringindo nosso estudo, no sexo feminino o que mais acomete é o câncer de mama, tendo cerca de mais de 59.000 novos casos anuais, sendo assim importante termos um dedica atenção a essa condição. Métodos de imagem são indicados para rastreio e antecipar um possível diagnóstico, porém além disso o auto-exame é indicado para facilitar quando surgirem alterações. A escolha do tratamento é individualizada de acordo com o desenvolvimento da doença. Sendo que esses pacientes devem ter o apoio do Sistema Único de Saúde para suporte em seus tratamentos. **Objetivo:** Esse trabalho tem como objetivo primário avaliar a história evolutiva da doença, desde o diagnóstico até o tratamento ou óbito dos pacientes. **Métodos:** Os dados utilizados foram obtidos a partir de arquivos disponibilizados pelo sítio do Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Foram colhidos registros de pro¹cedimentos de quimioterapia e radioterapia executados no período de 2015 a 2018. Depois de baixados, os arquivos foram unificados utilizando um algoritmo desenvolvido por Souza et al (2014) e o registros geraram um banco de dados a partir do qual foram feitas as extrações para obtenção dos resultados desejados, a saber: quantidade de casos de câncer, estratificados por faixa etária, raça/cor e grau de estadiamento da doença quando do primeiro registro no sistema de informação e tempo decorrido entre o diagnóstico e a primeira ocorrência registrada no sistema de informação; quantidade e valores relativos aos procedimentos de quimioterapia e radioterapia executados. A

¹ Aluno do Curso de Graduação do Unifeso; lucas_schi@hotmail.com.

² Professor do Curso de Medicina do Unifeso.

³ Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas. Professor Adjunto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

definição de “caso de câncer” seguiu a proposta por Souza et al (2014). Foram gerados dois painéis para apresentação dos resultados obtidos, utilizando-se elementos visuais como gráficos e tabelas. Esses painéis foram criados com o uso do software Power BI.

Resultados: Podemos realizar um análise sobre a Neoplasia de Mama na cidade de Teresópolis-RJ com os gráficos apresentados a seguir, que demonstram a ocorrência de diagnóstico em um estudo avaliando os últimos vinte e quatro anos, analisando 490 casos confirmados. Tivemos uma prevalência dos casos em mulheres: brancas, média de idade de 59 anos, em estágio 3. **Conclusão:** Ao final desse estudo, associando a revisão bibliográfica com os resultados da pesquisa específica, podemos concluir que a Neoplasia de Mama tem alta relevância em nossa sociedade, acometendo grande quantidade de mulheres anualmente. Métodos de imagem, auto-exame e programas de conscientização antecipam esse diagnóstico podendo proporcionar uma melhor sobrevida às pacientes. Especialmente na cidade de Teresópolis - RJ, o diagnóstico ainda é tardio propiciando um alto custo ao tratamento.

ABSTRACT

Background: Neoplasms are increasingly common in the world's society. This disease is characterized by uncontrolled cellular proliferation, which generates imbalance in the organic system. Restricting our study, the most common in females is breast cancer, with more than 59,000 new cases annually, so it is important to have a dedicated attention to this condition. Imaging methods are indicated for screening and anticipating a possible diagnosis, but self-examination is indicated to facilitate when changes occur. The choice of treatment is individualized according to the development of the disease. Being that these patients must have the support of the Sistema Único de Saúde (SUS) in its treatments. **Objectives:** This study aims to evaluate the evolutionary history of the disease, from diagnosis to treatment or death of patients. **Methods:** The data used were obtained from data provided by the website of the Department of Informatics of SUS - DATASUS. Records of chemotherapy and radiotherapy procedures were collected from 2015 to 2018. After downloading, the files were gathered with an algorithm developed by Souza et al (2014) and the records generated a database which generated the data: income cancer case outcomes, stratified by age group, race / degree of disease data record when recorded in the information system and time elapsed between development and first occurrence recorded in the information system; amount and values associated with chemotherapy and radiotherapy procedures performed. The definition of cancer case followed the proposal by Souza et al (2014). Two panels were generated to present the

results, using visual elements such as graphs and tables. These videos were created using Power BI software. **Results:** We can perform an analysis of breast cancer in the city of Teresópolis - RJ with the following graphs, which demonstrate the occurrence of diagnosis in a study evaluating the last twenty-four years, analyzing 490 confirmed cases. We had a prevalence of cases in women: white, average age of 59 years, stage 3. **Conclusion:** At the end of this study, associating the literature review with the results of the specific research, we can conclude that breast cancer has high relevance in our society, affecting a large number of women annually. Imaging methods, self-examination and awareness programs anticipate this diagnosis and may provide better patient survival. Especially in the city of Teresópolis - RJ, the diagnosis is still late providing a high cost to the treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que acomete grande parte da população mundial, tendo suas variações e diversos tipos de manifestações orgânicas. Na mulher o tipo mais comum é o câncer de mama, acometendo anualmente cerca de 30% da população feminina, com maior incidência em mulheres com mais de 50 anos e determinada por fatores externos. Em homens é incomum ocorrer, porém atinge cerca de 1% da população masculina. A neoplasia é um desenvolvimento anormal celular, onde ocorrem proliferações descontroladas e geram uma série de desorganizações em outros órgãos^{1,2,3,4}.

Devido ao grande acometimento na sociedade, necessita de uma dedicada atenção ao seu desenvolvimento. Métodos de rastreio e diagnóstico são indicados a serem feitos pelas mulheres a fim de reconhecerem precocemente uma possível neoplasia^{5,6,7}. Métodos de imagem são indicados em determinadas faixas etárias e também a realização do auto-exame, a fim de priorizar o conhecimento do seu próprio corpo a cada paciente, identificando qualquer alteração aparente^{5,8,9,10}.

Os métodos de imagem, juntamente com um acompanhamento e auto-exame são essenciais para dar o diagnóstico com precisão. Com as características descritas pelos exames podemos determinar o grau de evolução da doença e estagiar para avaliar a melhor conduta^{11,12,13}. O diagnóstico precoce auxilia na escolha da conduta melhor para cada paciente. Levando em conta as características sociais e físicas, a fim de gerar uma melhor qualidade de vida para o paciente, pensando sempre em proporcionar uma melhor sobrevida. O tratamento deve ser avaliado analisando todas as condições apresentadas pela história do paciente, podendo ser desde uma conservadora local, até

um tratamento sistêmico^{14,15,16}. Para isso é essencial que o serviço de saúde seja adequado e operante para auxiliar nesses casos. Os pacientes são amparados pela Lei nº 12.732/12, dando assim um suporte nessas situações de extrema necessidade dos pacientes acometidos pela neoplasias^{17,18}.

Outro fator que pode contribuir para melhorar o processo de rastreio, detecção precoce e assistência é a informação em saúde. Nesse sentido, o Ministério da Saúde vem desde a década de 1970 desenvolvendo e implantando diversos sistemas de informação em saúde (SIS), que podem ser ferramentas importantes em termos de análises sobre estatísticas vitais, vigilância em saúde, assistência hospitalar e ambulatorial, além da atenção básica.

Entre os diversos sistemas de informação em saúde, o de informações ambulatoriais (SIA/SUS) possui um módulo destinado ao registro de procedimentos relacionados ao tratamento de neoplasias. Nas bases de dados desses sistemas encontram-se registros dos atendimentos para quimioterapia e radioterapia realizados no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Apesar de ser um sistema de informação destinado originalmente para fins administrativos, ou seja, pagamento às unidades prestadoras de serviços pelos atendimentos realizados, os dados mantidos nesses sistemas permitem estudos sobre o perfil da população assistida, além de os de produção de serviços. Por isso, reconhece-se nesse sistema um potente instrumento para fins de avaliação da assistência prestada a pacientes oncológicos, configurando-se, portanto, ferramenta capaz de apoiar a tomada de decisão em saúde.

Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo principal utilizar dados do sistema de informações ambulatoriais, especificamente os relacionados à produção de procedimentos de quimioterapia e radioterapia para descrever aspectos da população e sobre serviços prestados a mulheres portadoras de neoplasia maligna da mama em um município da região serrana do Estado do Rio de Janeiro.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados utilizados no presente trabalho foram obtidos a partir de arquivos disponibilizados para acesso público no sítio do Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Esses arquivos compreenderam registros de procedimentos de quimioterapia e radioterapia executados no período de 2015 a 2018.

Depois de baixados, os arquivos foram unificados utilizando um algoritmo desenvolvido por Souza et al (2014) e o registros geraram um banco de dados a partir

do qual foram feitas as extrações para obtenção dos resultados desejados, a saber: quantidade de casos de câncer, estratificados por faixa etária, raça/cor e grau de estadiamento da doença quando do primeiro registro no sistema de informação e tempo decorrido entre o diagnóstico e a primeira ocorrência registrada no sistema de informação; quantidade e valores relativos aos procedimentos de quimioterapia e radioterapia executados. A definição de “caso de câncer” seguiu a proposta por Souza et al (2014).

Após a integração dos arquivos e a consequente criação do banco de dados, foram gerados dois painéis para apresentação dos resultados obtidos, utilizando-se elementos visuais como gráficos e tabelas. Esses painéis foram criados com o uso do software Power BI.

RESULTADOS

As análises propostas no presente trabalhos objetivaram descrever, principalmente, dois aspectos: perfil da população atendida e produção ambulatorial, o que incluiu a quantidade de procedimentos executados e os valores pagos pelo SUS às unidades prestadoras desses serviços.

Sobre o perfil da população atendida - Figura 1 – no período estudo foram encontrados quatrocentos e noventa registros de mulheres assistidas. Em termos de identificação dos registros no sistema, a maior parte se deu a partir do ano de 2014. Cerca de setenta e dois por cento dessas mulheres tinham idades nas faixas etárias entre quarenta e sessenta e nove anos, sendo que a média de idade foi de cinquenta e nove anos. Quase cem por cento das mulheres foram classificadas como de cor branca.

Também procurou-se fazer uma descrição em termos de estadiamento do tumor quando do primeiro atendimento em nível ambulatorial. Chamou a atenção que perto de cinquenta por cento dos casos chegaram ao serviço tendo os estádios tumorais entre 2 e 3 - Figura 1.

Chamamos de casos novos os registros encontrados nas bases de dados aqueles cujas datas de identificação do tumor primeiro tratamento ambulatorial foram as mesmas. No período analisado, foram identificados duzentos e noventa e nove casos. As faixas etárias e média de idade foram semelhantes às da população total estudada. No que diz respeito ao estadiamento, observa-se que o estágio 3 foi o mais frequente entre os casos novos - Figura 2.

A descrição da produção teve por objetivo apresentar as quantidades e valores pagos pelo SUS para os atendimentos em quimioterapia e radioterapia. No período

levantado, foram onze mil procedimentos executados. Esses atendimentos significaram um valor de mais de três milhões de reais ao serviço público, com um valor médio de trezentos e quinze reais por autorização de atendimento (APAC). Relativamente à quimioterapia, um pouco mais de oitenta por cento das mulheres foram tratadas no próprio município – Figura 3.

Os tratamentos antineoplásicos são a quimioterapia e a radioterapia. A quimioterapia é o tratamento baseado em medicamentos, que atingem sistemicamente as células tumorais presentes no organismo. Suas vias de administração podem ser: oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal e tópica. Apresenta alguns efeitos colaterais como queda de cabelo, constipação, diarreia entre outros. Isso se dá porque os medicamentos atingem células saudáveis também, porém seus benefícios à doença são consideráveis, sendo essencial sua utilização quando indicada. A radioterapia é um dos tratamentos utilizados em pacientes diagnosticados com alguma neoplasia. Consiste no método de emissão de radiações ionizantes que são utilizadas como fonte energética para destruir ou inibir que células tumorais evoluam. Esse método tem uma eficácia boa, promovendo melhora na qualidade de vida, controlando a evolução da doença e até a cura. Sua aplicação é variável de acordo com a localização do tumor e seu tamanho. Pode ser externa ou teleterapia, quando o aparelho emissor das radiações fica afastado do paciente, direcionado ao local e o paciente deve estar deitado. Outra opção é braquiterapia que são aplicados em contato direto ao local a ser tratado.¹

Figura 1 – Perfil das mulheres atendidas

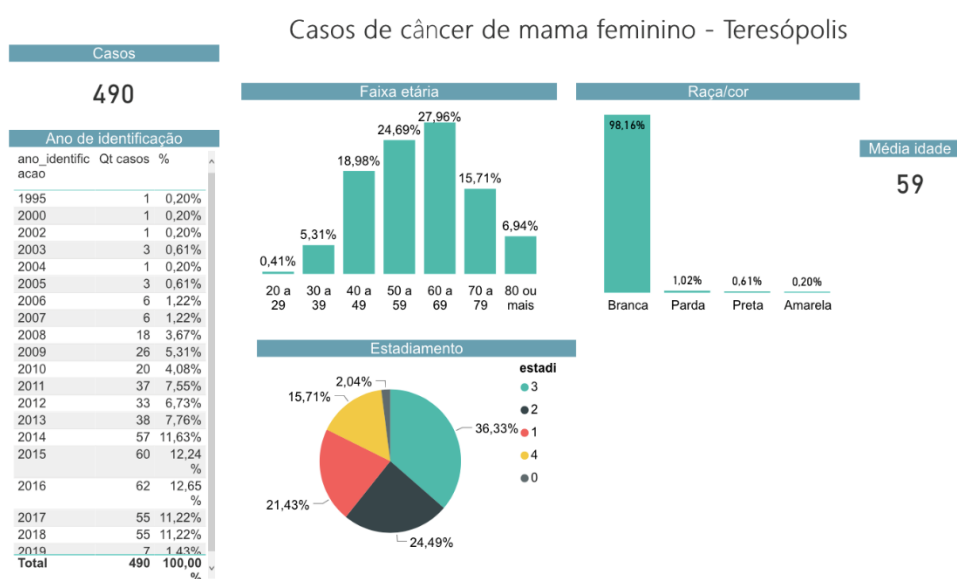


Figura 2 – Descrição sobre casos novos

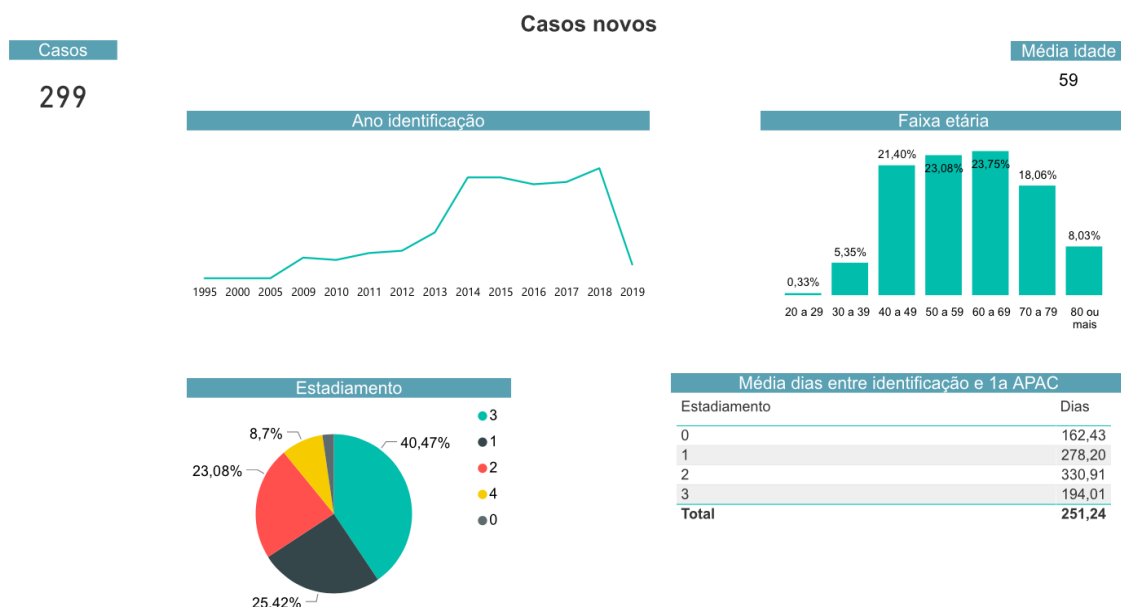
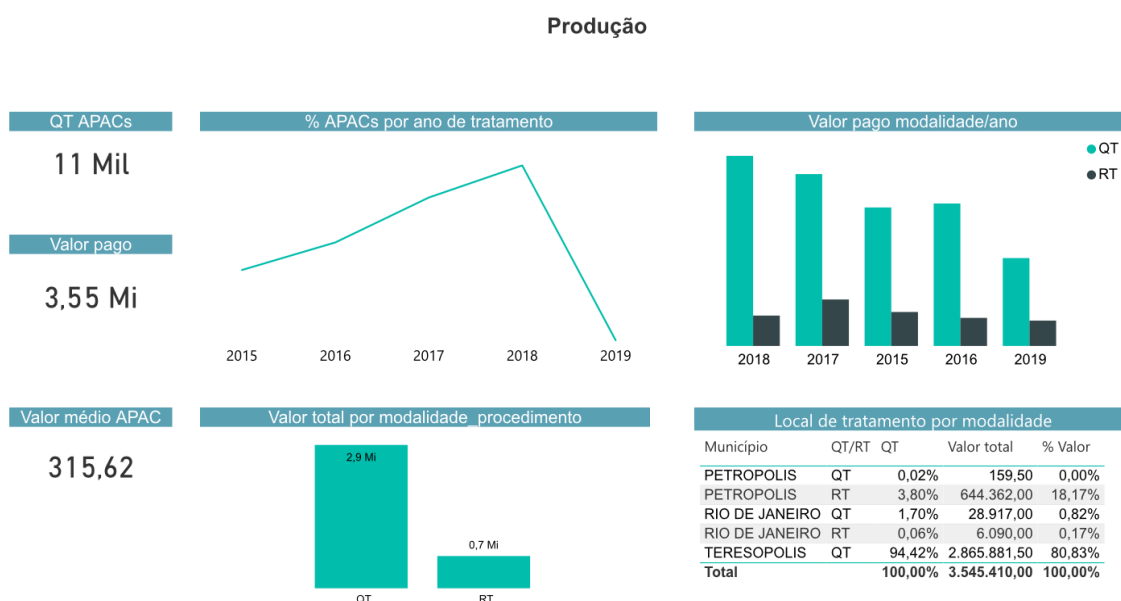


Figura 3 – Produção de Quimioterapia e Radioterapia.



DISCUSSÃO

A doença neoplásica é caracterizada por um descontrole na proliferação celular que pode acometer qualquer parte da célula do corpo humano. O câncer de pele não melanoma é o mais prevalente no Brasil, acometendo cerca de 30% da população nacional. Já a neoplasia de mama é o que mais acomete mulheres, CID 10 – C50, é o segundo tipo mais comum dentre as mulheres, acometendo uma faixa etária maior que 35 anos, com um caráter progressivo, sendo a maior incidência por volta dos 50 anos de idade. Há também o acometimento em homens, mas estes são raros e estão por volta

de 1% do total de casos. São descobertos cerca de 28% novos casos a cada ano. No último ano, 2018, segundo um estudo realizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) foram descobertos 282.450 novos casos de neoplasias, sendo destes 59.700 novos casos de Neoplasia de Mama, sendo 29,5% de todas as neoplasias femininas. Em seguida ao câncer de mama, os mais comuns são: cólon e reto com 9,4% e colo de útero com 8,3%¹. O câncer de mama tem uma alta taxa de mortalidade com 11,1/1000 mortes por ano no Brasil, esse alto índice de mortalidade se relaciona também pelo fato de o diagnóstico por diversas vezes ser tardio, acarretando assim em dificuldade no tratamento e um gerando um pior prognóstico para a evolução clínica da paciente^{1,2,3}.

O desenvolvimento do câncer se dá pela: proliferação descontrolada de células originárias de tecidos normais com a capacidade de lesar o hospedeiro por meio de extensão local, e a capacidade de desencadear metástase. O risco aumenta com o avanço da idade, sendo mais prevalente em mulheres com mais de 50 anos de idade. Porém a Neoplasia de Mama tem maior incidência em mulheres após os 40 anos, sendo abaixo dessa idade o risco é menor e após os 60 anos as chances aumentam para dez vezes mais. Fatores externos também influenciam no surgimento de novas neoplasias, como: substâncias químicas, irradiação, meio-ambiente, hábitos e costumes⁴.

A classificação dos resultados de imagem é definida pelo método de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Essa classificação dos achados mamográficos, as classes e definições podem informar a probabilidade de determinado achado e confirmar prevalência de lesões malignas. Os achados mamográficos foram separados em: Classe I – achados mamográficos negativos (resultado de mamografia normal). Classe II – achados mamográficos benignos: presença de calcificações vasculares, cutâneas, fibroadenoma calcificado, cisto oleoso (esteatonecrose). Classe III – achados mamográficos provavelmente benignos: contorno regular, limites bem definidos, calcificações sem características de malignidade. Classe IV – achados mamográficos suspeitos: nódulo de contorno irregular e limites mal definidos, microcalcificações com pleomorfismo incipiente, densidade assimétrica, algumas lesões espiculadas. Classe V – achados mamográficos altamente suspeitos: nódulo denso e espiculado, microcalcificações pleomórficas agrupadas^{5,6,7}.

De acordo com um estudo associado entre os colégios especializados determinaram um método que recomenda o rastreio do câncer de mama que é determinado pela faixa etária, sendo dividido em: menos de 40 não necessitam de rastreio por imagem; entre 40 e 69 anos devem realizar mamografia anualmente; maiores

de 70 anos devem ter um acompanhamento individualizado de acordo com a história clínica^{8,9,10}. De acordo com uma análise feita avaliando a raça/cor das pacientes comparando municípios brasileiros e de outros países, tendo como análise que a sobrevivência em 10 anos é maior em mulheres brancas em relação às negras, levando em consideração também as condições de saúde, que são mais precárias pelas desigualdades sociais¹¹.

O tratamento para o câncer de mama ocorre conforme o estadiamento da doença e com as características do paciente, sendo que quanto antes o diagnóstico, melhor é o prognóstico. Importante salientar o auto-exame para maior conhecimento do próprio corpo e entender suas alterações¹⁰. Os métodos de tratamento podem ser de dois tipos, local: cirúrgico e radioterapia; ou sistêmico: quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. O tratamento pela quimioterapia é baseado na utilização de medicamentos que tem o intuito de controlar e curar a neoplasia. Chegam à corrente sanguínea e espalham-se pelo corpo atingindo sistemicamente as células tumorais, sendo estes medicamentos a Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluoruracila e outros. Já o tratamento pela radioterapia é feito pela emissão de radiação ionizante localmente na região do tumor¹. O estadiamento é uma ferramenta que classifica o desenvolvimento do câncer, auxiliando na definição do tipo de tratamento. O Sistema TNM, tem os critérios de: tumor (T), linfonodo (N) e metástase (M). O T – indica o tamanho do tumor, o N – descreve a disseminação da doença em relação aos linfonodos regionais ou se há metástase, e o M – indica presença de metástase em outras partes do corpo.

De acordo com estudos já realizados avaliando o prosseguimento desde o diagnóstico da neoplasia e tratamento, avaliando custos e prazos, conseguimos inferir que ainda no Brasil, existem defasagens nesse apoio ao paciente. Com o diagnóstico precoce se reduz em 15% a mortalidade através da mamografia. O projeto Núcleo Mama de Porto Alegre (NMPOA) avalia social e economicamente o rastreamento e tratamento da neoplasia de mama, tendo um custo-efetividade de 13.573,00 reais por ano de vida ganho aos pacientes, levando em consideração os custos dos exames também^{12,13,14}. Outro estudo realizado em um hospital privado da cidade de São Paulo revelou que a média dos custos das sessões de quimioterapia são de 1.783,01 reais^{15,16}.

O Sistema único de Saúde (SUS) é o apoio a qualquer brasileiro que necessita de auxílio médico, é baseado em três princípios, sendo eles: universalização, equidade e integralidade. Eles dão suporte ao paciente garantindo o direito aos serviços de saúde, independente de características sociais ou pessoais, não havendo desigualdade no

tratamento, e atendendo qualquer necessidade apresentada pelo indivíduo¹⁷. Possuem também princípios organizativos que são: regionalização e hierarquização, descentralização e comando único, participação popular. Os quais garantem a organização em relação a complexidade, responsabilidade dos poderes públicos e participação da sociedade no sistema. Mecanismo são feitos a fim de proporcionar um melhor tratamento e facilidade nessa fase da vida do paciente, que já se torna muito preocupante. Dentre essas manobras temos a Lei de 60 dias, Lei nº 12.732/12, que determina que o tratamento pelo SUS deve ser feito em um prazo de até sessenta dias após o laudo patológico confirmando a neoplasia, para assim proporcionar uma melhor sobrevida ao paciente¹⁸.

O monitoramento de indicadores e outras medidas, como as mostradas neste trabalho, que podem dar uma visão da assistência prestada às pacientes tratadas em decorrência do câncer de mama pode ser um importante aliado no enfrentamento dessa patologia. Assim, a informação passa ser uma potente ferramenta, capaz de auxiliar no diagnóstico situacional, vigilância, detecção precoce, aspectos administrativos e tomada de decisão.

O Brasil tem reconhecida experiência em relação a sistemas públicos de informação em saúde. Entre esses, o sistema de informação de produção ambulatorial permite que se produzam análises relativas à assistência oncológica prestada no âmbito do SUS. O presente trabalho buscou apresentar alguns resultados baseados nos registros de dados desse sistema.

Acreditamos que há muito a ser explorado no sentido de subsidiar o corpo de profissionais envolvidos na assistência oncológica por meio de informação em saúde. Assim, pelo exposto acima, parece pertinente a sugestão de que novos trabalhos utilizando dados como os deste estudo podem contribuir para ampliar a atenção em saúde do município.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 01 nov. 2019.
2. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Câncer de Mama [online]. 2019. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br/pt/>>. Acesso em: 04 nov. 2019.
3. Buranello MC, et al. Prática de exames de rastreio para câncer de mama e fatores associados – Inquérito de Saúde da Mulher em Uberaba MG, Brasil, 2014. Ciênc. Saúde Colet. 2018. 23(8): 2661-2670.

4. Fontes GSQ, Feuerschuette OHM. Prevalência de alterações mamográficas em uma série de exames realizados no Hospital Nossa Senhora da Conceição no ano de 2012, em Tubarão/SC. *Revista da AMRIGS*. 2015. 59(3): 217-222.
5. Félix J. et.al. Mamografia: Aspectos Gerais. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2017. 13(1): 447-454.
6. Migowski A, Stein AT, Ferreira CBT, Ferreira DMTP, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. I - Métodos de elaboração. *Cad. Saúde Pública*. 2018. 34(6): 1-14.
7. Vieira AV, Toigo FT. Classificação BI-RADS™: categorização de 4.968 mamografias. *Radiol Bras*. 2002. 35(4): 205-208.
8. Urban LABD. et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. *Radiol Bras*. 2012. 45(6): 334-339.
9. Fontes GSQ, Feuerschuette OHM. Prevalência de alterações mamográficas em uma série de exames realizados no Hospital Nossa Senhora da Conceição no ano de 2012, em Tubarão/SC. *Rev. AMRIGS*. 2015. 59(3): 217-222.
10. Monteiro APS, Arraes EPP, Pontes LB, Campos MSS, Ribeiro RT, Gonçalves REB. Auto-exame das mamas: frequência do conhecimento, prática e fatores associados. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2003. 25(3): 201-205.
11. Nogueira MC, Guerra MR, Cintra JRD, Corrêa CSL, Fayer VA, Bustamante-Teixeira MT. Disparidade racial na sobrevivência em 10 anos para o câncer de mama: uma análise de mediação usando abordagem de respostas potenciais. *Cad. Saúde Pública*. 2018. 34(9): 1-15.
12. Trufelli DC, Matos LL, Santi PX, Del Giglio A. Adjuvant treatment delay in breast cancer patients. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2015. 61(5): 411-416.
13. Fayer VA, Guerra MR, Cintra JRD, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. *Rev. bras. epidemiol*. 2016. 19(4): 766-778.
14. Ribeiro RA, Caleffi M, Polanczyk CA. Custo-efetividade de um programa de rastreamento organizado de câncer de mama no Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2013. 29(Suppl 1): s131-s145.
15. Peregrino AAF, et al . Análise de Custo-efetividade do rastreamento do câncer de mama com mamografia convencional, digital e ressonância. *Ciênc. saúde coletiva*. 2012. 17(1): 215-222.
16. Nobrega CR, Lima AFC. Procedures' costs related to outpatient chemotherapy treatment of women suffering from breast cancer. *Rev. esc. enferm. USP*. 2014. 48(4): 699-705.
17. Ministério da Saúde. Princípios do SUS [online]. 2019. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude/principios-do-sus>>. Acesso em: 01 nov. 2019.
18. Instituto Oncoguia. Acesso ao Tratamento [online]. 2019. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/acesso-ao-tratamento/8516/535/>>. Acesso em: 07 nov. 2019.

LINFOMA ANAPLÁSICO ASSOCIADO AO IMPLANTE MAMÁRIO

AN OVERVIEW ON BREASTS IMPLANT ASSOCIATED ANAPLASTIC LYMPHOMA

Mariana R. Marinho¹; Simone Rodrigues²; Luiza Coutinho³; Livia Velasco²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Linfoma; Implante Mamário; Neoplasias.

Keywords: lymphoma; Breast Implantation; Neoplasms.

RESUMO

Introdução: O linfoma anaplásico de grandes células associado ao implante mamário (BIA-ALCL) é uma neoplasia hematológica de células T no qual o CD30 é expresso e o ALK tem sua expressão ausente, que surge ao redor de implantes de superfície texturizada independente da indicação cirúrgica. O BIA-ALCL apesar de raro está em crescente na população mundial. **Objetivo:** Analisar as principais formas de apresentação do BIA-ALCL, além de informar e conscientizar os profissionais da saúde sobre a sua existência e sobre as recomendações gerais para a sua abordagem, permitindo diagnósticos com maior agilidade nos casos de alta suspeita. **Métodos:** Revisão bibliográfica na qual foram selecionadas 15 fontes das bases de dados nas plataformas da BVS e SciELO e PUBMED, assim como nota oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia. A pesquisa foi estabelecida pela busca de descritores relativos “BIA-ALCL, linfoma e implante mamário”. **Discussão:** O diagnóstico de BIA-ALCL deve ser suspeitado sempre que houver um seroma ou massa peri-implante de aparecimento tardio (pelo menos 1 ano após a cirurgia). A ultrassonografia é o primeiro exame a ser solicitado por apresentar alta sensibilidade e especificidade. Confirmado pelo exame de imagem é importante realizar exame de citologia do seroma por punção por agulha fina ou, no caso de massas, por meio de biópsia; o achado é um aumento na expressão de CD30 e ausência de ALK. **Conclusão:** O BIA-ALCL pode se apresentar como um seroma tardio, na maioria dos casos, ou como uma massa, ambos peri-implante. Nos casos restritos à capsula, a cirurgia de retirada da prótese associada à capsulectomia é suficiente para o tratamento. O curso da doença é em geral excelente.

¹ Estudante da Faculdade de Medicina de Teresópolis - UNIFESO

² Professora do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO – Faculdade de Medicina de Teresópolis.

³ Médica Residente em Cirurgia Geral – Secretaria Municipal de Saúde de Macaé.

ABSTRACT

Background: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) is a hematologic T-cell neoplasm in which CD30 is expressed and ALK is absent, which arises around textured surface implants regardless of the surgical indication. BIA-ALCL, although rare, is growing in world's population. **Objectives:** Analyze the main forms of presentation of the BIA-ALCL, in addition to informing and making health professionals aware of its existence and the general recommendations for the approach of these patients, allowing a faster diagnosis in cases of high suspicion. **Methods:** A bibliographic review was carried out in which 15 sources were selected from the national and international databases related to the topic. The articles were chosen on the platforms of VHL, SciELO and PubMed, as well as an official note of the Brazilian Society of Mastology and a guidance letter for physicians from the FDA. The research was established for the search of descriptors related "BIA-ALCL, lymphoma and breast implant". **Discussion:** The diagnosis of BIA-ALCL should be suspected whenever there is a late-onset peri-implant seroma or mass (at least 1 year after surgery). Ultrasonography is the first exam to be requested because it has high sensitivity and specificity. Confirmed by imaging, it is important to perform cytology examination of the seroma by fine needle puncture or, in the case of masses, by biopsy; The finding is an increase in CD30 expression and absence of ALK. **Conclusion:** BIA-ALCL can present as a late seroma, in most cases, or as a mass, both peri-implant. In cases restricted to the capsule, surgery to remove the prosthesis associated with capsulectomy is sufficient for the treatment. The disease course is generally excellent.

INTRODUÇÃO

O linfoma anaplásico de grandes células associado ao implante mamário (BIA-ALCL) é um linfoma de células T no qual o CD30 é expresso e o ALK tem sua expressão ausente, que surge ao redor de implantes mamários de superfície texturizada, independente da indicação cirúrgica. Estudos sugerem que tal condição possui um curso indolente na sua grande maioria e quando corretamente conduzida em estágio inicial, possui excelente prognóstico.¹⁻¹⁵

O primeiro caso de BIA-ALCL foi relatado por Keech e Creech em 1997, e até os dias de hoje permanece relativamente subnotificado, dificultando assim a formação de uma base epidemiológica confiável para que seja possível entender os fatores influenciadores para a instalação da doença.^{1,7,10,11}

O BIA-ALCL é uma condição rara, dessa forma, seu diagnóstico pode ser

demorado. Apesar do Brasil ocupar o segundo lugar no mercado mundial de implantes de silicone mamários, nenhum caso foi oficialmente relatado.^{1,6,7,9,10,}

Deve-se suspeitar do diagnóstico de BIA-ALCL toda vez que houver um seroma ou, menos comum, massa adjacente ao implante de aparecimento em média após 10 anos da colocação do implante, podendo variar.^{1,2,5,9,11-13,15} Deve-se encaminhar esse paciente para acompanhamento com equipe multidisciplinar, seguir com investigação citopatológica e com a confirmação do quadro, indicar tratamento individualizado, em geral incluindo cirurgia para retirada da cápsula do seroma.^{1,2,3,5,12-15}

OBJETIVO

Primário: Analisar as principais formas de apresentação do BIA-ALCL e como suspeitar do seu diagnóstico.

Secundário: Informar os profissionais de saúde sobre como conduzir inicialmente um caso de alta suspeição.

MÉTODO

Revisão bibliográfica, de artigos nacionais e internacionais indexados nas plataformas BVS, SciELO, PUBMED, além de nota oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia e Carta de Orientação aos Médicos da FDA que se enquadravam no proposto para que fosse possível tirar uma conclusão sobre o tema. Os descritores utilizados foram: BIA-ALCL, linfoma e implante mamário; e tendo como critério de inclusão trabalhos na língua portuguesa ou inglesa, realizados em seres humanos, sendo excluídos os trabalhos que não permitiam acesso ao texto completo.

A bibliografia reunida contou com 15 fontes, com enfoque nos sintomas apresentados e como reconhecer e conduzir inicialmente um caso suspeito de BIA-ALCL.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O primeiro procedimento de aumento de mamas foi realizado em 1962^{11,15}. Desde então o número de mulheres com implantes mamários vem aumentando constantemente em todo o mundo. O Brasil é, atualmente, um dos principais mercados deste tipo de implante, ocupando a segunda posição no ranking, de acordo com dados da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica, ficando atrás apenas dos Estados Unidos.¹

Embora sendo um linfoma raro, ele já foi documentado em todo o mundo, com o primeiro caso tendo sido reportado em 1997 por Keech e Creech^{1,6,7,9,15} Todos os casos

relatados de ALCL associado ao implante de mama foram evidenciados após a colocação cirúrgica de próteses texturizadas.^{5,7,8}

Em janeiro de 2011, a US Food and Drug Administration (FDA) promulgou um comunicado afirmando a possível associação entre os implantes mamários e o desenvolvimento de um linfoma anaplásico de grandes células (ALCL), mesmo este risco sendo muito pequeno.^{4,7,15} Desta forma, afirmando que o risco de desenvolver ALCL é significativamente maior em mulheres que possuam implantes texturizados que na população em geral.^{7,13}

Em 2016 foi incluída pela OMS como uma nova classe de linfoma, se tornando então uma entidade de crescente preocupação para os cirurgiões plásticos e de mama e desta forma houve um aumento exponencial do interesse público e da literatura publicada.^{1,9,10,14} No entanto existem desafios consideráveis na definição da epidemiologia e risco como dados incompletos, falta de conscientização, diagnósticos perdidos, subnotificação e falta de conhecimento por parte da comunidade médica.^{10,13}

No entanto, dado ao número extremamente elevado de mulheres com implantes mamários no país atualmente, todos os cirurgiões plásticos e de mama estão sob o risco de enfrentar este linfoma. Infelizmente ainda se sabe muito pouco sobre ele e as evidências nas quais nos baseamos no momento são limitadas a relatos de casos e estudos transversais⁶, uma vez que em geral não é possível ter acesso às informações sobre os históricos clínicos dos pacientes e dos implantes.^{5,8,15} A subnotificação e falta de diagnóstico são as maiores barreiras para formação de uma base de dados concreta sobre o tema.^{8,9}

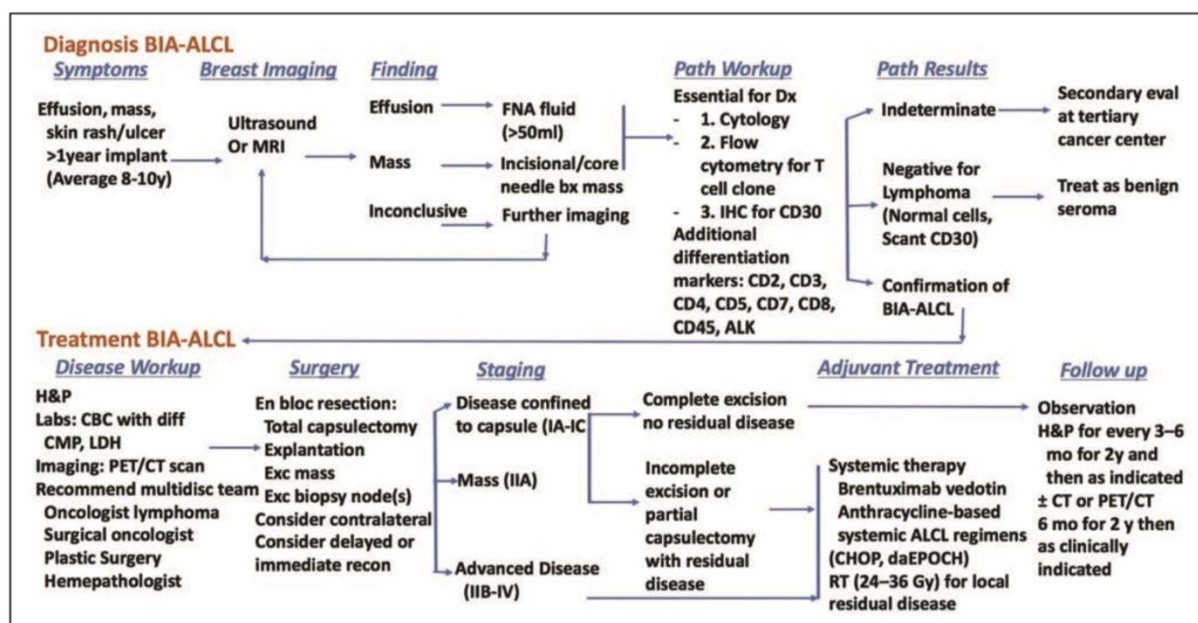
Já em Agosto de 2012, a American Society of Plastic Surgions (ASPS), Plastic Surgery Foundation (PSF) e a FDA iniciaram uma pesquisa e se comprometeram a desenvolver uma infraestrutura capaz de centralizar todos os casos antigos e novo de BIA-ALCL na intenção de descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes diagnosticados, e assim obter informações suficientes para determinar os pacientes com maior propensão ao desenvolvimento da doença.⁴ Tal mecanismo vem se mostrando uma ferramenta essencial para unificar a coleta de dados e assim construir uma base de conhecimento sobre a BIA-ALCL.^{4,7}

NCCN é o guideline de maior reconhecimento para conduta e tratamento do câncer (Figura 1), e as recomendações sobre o BIA-ALCL foram adotadas após o consenso entre suas autoridades e especialistas em 2019, para serem seguidas em todo o mundo.²

A fisiopatologia da BIA-ALCL é mal compreendida. Várias hipóteses foram apresentadas na tentativa de explicar sua gênese até o momento, e nenhuma delas foi comprovada. Biomarcadores fornecem evidências que mostram que a ocorrência de uma inflamação subjacente ao implante é o mais provável iniciador da doença. Junto a isso é conhecido o fato de os implantes texturizados serem o tipo relacionado à síntese desse linfoma.^{8,12,15}

Frente a isso, vem emergindo uma linha de pensamento que explica a causa da inflamação pela presença da infecção crônica por biofilme bacteriano, uma vez que os implantes texturizados possuem mais espaço de superfície que os lisos, dessa forma promovem níveis mais altos de crescimento bacteriano, com alta ativação linfocitária e eventualmente desencadeando a transformação de células T.^{8,10,11}

Figura 1. Algoritmo para diagnóstico e tratamento do linfoma de grandes células associado ao implante mamário da NCCN.



Fonte: Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN consensus guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL).²

Assim acredita-se que a resposta do sistema imunológico à inflamação crônica ao redor do implante pode gerar degeneração genética e displasia em paciente com susceptibilidade genética para desenvolver o linfoma.^{12,13,15} O motivo de colocação da prótese de silicone não parece ter influência na gênese da doença.¹²

A clínica da BIA-ALCL pode ser manifestar como uma coleção de fluido (seroma) associado a cápsula fibrosa ao redor do implante mamário, sendo essa o sintoma mais frequente; ou como uma massa, menos comumente, que ocorre em média de 8 a 10 anos após a implantação estética ou por fins reconstrutivos de próteses mamárias.^{1,3,6,12,13} Todo e qualquer seroma tardio (após 1 ano da implantação) ou

seroma frio, ou seja, aqueles sem histórico de trauma ou infecção devem ser conduzidos conforme uma hipótese de BIA-ALCL.^{1,13,15}

BIA-ALCL normalmente é unilateral e detectado durante os estágios iniciais de evolução da doença, porém em alguns casos, mesmo que poucos, pode ser diagnosticada na no estágio de doença metastática.^{10,11}

Ainda não está claro se existem diferentes formas dessa doença, sendo uma caracterizada pelo aparecimento de seroma e outra por massa sólida ou se são apenas partes do espectro de uma mesma doença, porém já é entendido que a apresentação com massa está associada a um pior prognóstico, apesar do curso deste linfoma ser, em geral, indolente.^{1,2,9} A idade média de início dos sintomas está por volta dos 50 anos.^{12,15}

Juntamente a coleção peri-implante ocorre um aumento do volume da mama com consequente assimetria quando comparada com a mama contralateral;^{9,15} além disso pode-se encontrar associado nódulos linfáticos. Manifestações como lesões cutâneas como pápulas, febre, contratura capsular, edema, endurecimento adjacente e dor que se desenvolvem após a cicatrização completa dos locais cirúrgicos também podem ser relatados pelos pacientes.^{2,3,5,11,14,15}

Quando há um seroma muito volumoso pode haver dúvida diagnóstica quanto a ser uma ruptura de implante, nesses casos deve-se notar se houve mudanças no volume do seio, pois na ruptura ele não se altera.³ Além desse diagnóstico diferencial é sempre importante investigar e descartar as hipóteses de seroma infeccioso ou por trauma, que muitas vezes atrasam o diagnóstico correto.^{1,2,15}

Além disso deve-se levar em consideração que coleções pequenas (5-10 ml) e assintomáticas encontradas acidentalmente não requerem maiores investigações ou tratamento.² Não é recomendada a remoção profilática de implantes mamários em pacientes assintomáticos.¹¹

Para realizar o diagnóstico de BIA-ALCL, exames de imagem devem ser realizados assim que houver a suspeita de coleção líquida periprótese ou de massa peri-implante tardio, uma vez que a existência de qualquer um desses achados 1 ano ou mais após cirurgia mamária com colocação de prótese de silicone devem ser imediatamente investigados como caso de linfoma anaplásico relacionado a implante mamário.^{1,9,15}

O ultrassom é o primeiro exame solicitado uma vez que tem excelente sensibilidade e especificidade para avaliar e diagnosticar seroma, sendo similar à exames mais invasivos.^{2,10,15} Caso esse primeiro exame seja inconclusivo ou permaneça alguma dúvida, outros exames como ressonância magnética, tomografia

computadorizada e PET podem ser solicitados.^{2,15}

Após a confirmação da presença de seroma ou massa peri-implante é se suma importância requerir a análise imunohistoquímica e citológica, realizada após aspiração do líquido via punção por agulha fina ou exemplo do tecido suspeito que deve ser enviado para patologia.^{1,5,10,14} Para os casos confirmados a PET-TC pode ser usada para identificar doença a distância, auxiliar o estadiamento e vigilância subsequente.^{12,13,14}

Em casos suspeitos é importante alertar os patologistas sobre a suspeita clínica uma vez que os testes específicos não são rotineiramente solicitados em espécimes de mama e os exames laboratoriais de rotina são em geral normais.^{6,12} Nos casos de BIA-ALCL a amostra deve revelar um aumento da expressão do CD30 e ausência do ALK; esses achados apesar de bastante característicos e essenciais para diagnóstico da BIA-ALCL não são patognomônicos da doença, devendo assim ser relacionados com a clínica e história para confirmar a hipótese.^{1,2,3,9,12-15}

No entanto deve-se ter em mente que mulheres com implantes mamários devem realizar auto-exame e exames rotineiramente, sendo orientadas a entrar em contato com seu médico imediatamente caso notem alguma alteração; porém o rastreamento ou remoção profiláticas do implante não são recomendados em mulheres assintomáticas, mesmo as com susceptibilidade familiar para o câncer.^{11,12}

Dois sistemas foram utilizados para analisar o estadiamento do linfoma anaplásico de grandes células relacionado ao implante mamário, no entanto, o sistema TNM para tumores sólidos foi o que demonstrou uma capacidade de prever a sobrevida global dos pacientes com BIA-ALCL com maior precisão, além de prever o prognóstico e orientar o regime de tratamento a ser seguido.^{1,15}

O estadiamento é essencial para distinguir a doença localizada e confinada a cápsula com prognóstico favorável da doença que progrediu e se tornou avançada e metastática. O PET-TC é o exame de imagem de escolha para essa finalidade.¹³

Dessa forma, em 2016 foi proposto um sistema de estadiamento cirúrgico e patológico para BIA-ALCL baseado no sistema TMN (Figura 2) cuja atualização mais recente é de 2019, no qual T1 significa confinado ao seroma, T2 infiltrado discreto em cápsula, T3 infiltrado maciço da cápsula, T4 infiltração além da cápsula, N0 sem envolvimento linfonodal, N1 um linfonodo regional acometido, N2 múltiplos linfonodos regionais acometidos, M0 não se espalha para locais distantes e M1 espalhando-se para locais distantes.^{1,14,15}

Em caso de confirmação do diagnóstico de BIA-ALCL, um plano de tratamento

individualizado deve ser traçado e uma equipe multidisciplinar deve ser acionada para seu manejo, considerando as diretrizes atuais de prática clínica, como a do NCCN (Plastic Surgery Foundation of the National Comprehensive Cancer Network).^{1,2,3,5,15}

Para qualquer caso de BIA-ALCL uma PET-TC é recomendada para demonstrar massas associadas a cápsula ou envolvimento da parede torácica, além de servir para orientar a indicação e planejamento cirúrgicos.^{2,9,14}

Figura 2

Estadiamento do linfoma anaplásico de células grandes associado ao implante mamário (BIA-ALCL)

Extensão do tumor (T)	T1	T2	T3	T4
	Confinado ao seroma ou a uma camada no lado luminal da cápsula	Infiltração precoce da cápsula	Agregados celulares ou folhas que se infiltram na cápsula	O linfoma se infiltra além da cápsula
Linfonodos (N)	N0	N1	N2	
	Sem envolvimento linfonodal	Um linfonodo regional positivo	Vários linfonodos regionais positivos	
Metástases (M)	M0	M1		
	Sem propagação distante	Espalhe para outros órgãos / locais distantes		
Palco:		Frequência:		
IA	T (1) N (0) M (0)	35,6%		
IB	T (2) N (0) M (0)	11,5%		
IC	T (3) N (0) M (0)	13,8%		
IIA	T (4) N (0) M (0)	25,3%		
IIB	T (1-3) N (1) M (0)	4,6%		
III	T (4) N (1-2) M (0)	9,2%		
IV	T (qualquer) N (qualquer) M (1)	0%		

Fonte: Sociedade Brasileira de Mastologia (2019).⁴

O objetivo central do tratamento cirúrgico é a remoção do implante com a cápsula fibrosa que o circunda (capsulectomia) e qualquer massa associada. A excisão completa da doença nos casos localizados está relacionada a um excelente prognóstico. Ainda não está bem estabelecido os benefícios ou não da mastectomia radical e biópsia do linfonodo sentinela nos casos de BIA-ALCL, no entanto biópsias excisionais devem ser realizadas em linfonodos axilares aumentados em exame clínico ou de imagem.^{2,6,8,9,12-}

15

Desta forma está indicado para os doentes com BIA-ALCL localizado e restrito a

cápsula, apresentando-se como seroma ou massa, que possa ser completamente excisada pela remoção cirúrgica do implante e da cápsula não está indicado terapia adjuvante. Já para os pacientes com doença irresssecável da parede torácica ou envolvimento regional de linfonodos, as diretrizes da NCCN sugerem quimioterapia.¹²⁻¹⁴

Não existem ainda estudos suficientes para guiar o tratamento dos pacientes com doença disseminada. Quimioterapia adjuvante à base de antraciclina (CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisone) é indicada para os casos de ALCL sistêmico ou com margens positivas residuais após a cirurgia. A radioterapia tem sido utilizada em alguns doentes sem um benefício claro.^{1,3,6,12-15}

Para pacientes com implantes bilaterais está indicada a remoção do implante contralateral e da cápsula para evitar o risco de recorrência contralateral ou surgimento de segundo linfoma contralateral.^{12,13} Após o tratamento definitivo, a substituição dos implantes não é recomendada.¹²

Todos os casos confirmados de linfoma anaplásico de grandes células relacionados à implantes mamários devem ser notificados pelos profissionais de saúde.^{3,5,12,15}

Após a conclusão da terapia, os pacientes devem ser observados periodicamente para monitorar as possíveis complicações do tratamento e avaliar a ocorrência ou não de recidivas.¹²

É altamente recomendado o acompanhamento dos pacientes diagnosticados e tratados para BIA-ALCL para confirmar a remissão da doença.⁹ A recomendação atual é que o acompanhamento desses pacientes seja realizado por no mínimo 2-5 anos após a cirurgia.^{1,2,13,14} Tal follow-up deve ser composto por exame clínico a cada 3 a 6 meses e PET-TC a cada 6 meses; algumas fontes também indicam que a ultrassonografia mamária semestral deva ser realizada.^{1,2,13}

O prognóstico de grande parte dos casos costuma ser excelente, apesar da falta de estudos disponíveis por um pequeno número de casos e curta duração de acompanhamento.^{9,11,12} Porém existem certas apresentações que estão associadas à um pior prognóstico; como no caso uma massa mal definida, extensão extracapsular ou doença bilateral.^{11,12}

CONCLUSÃO

É crucial lembrar que todo seroma ou massa tardio peri-implante deve ser investigado para BI-ALCL. É recomendado que esses casos sejam direcionados para um tratamento especializado e multiprofissional incluindo cirurgião plástico, cirurgião

oncológico, oncologista e patologista. Além disso é importante lembrar que embora o risco de desenvolvimento dessa doença seja extremamente baixo, é dever dos médicos fornecer informações para todos os pacientes que estejam considerando realizar cirurgia com colocação de implante mamário, sobre sua existência.

Com a conscientização e aceitação pela sociedade médica do BIA-ALCL como uma verdadeira entidade de doença, é provável que haja um aumento considerável na sua detecção e notificação. Juntamente a isso, uma incidência cada vez maior de mulheres com implantes mamários na população global é esperada, gerando assim um aumento constante nos casos dessa doença.

Infelizmente, números epidemiológicos verdadeiramente precisos somente se tornarão aparentes uma vez que ocorra um platô nas taxas de diagnóstico. Felizmente, a maioria dos casos se apresenta nos estágios iniciais da doença, que é altamente curável apenas com excisão cirúrgica e apresenta excelente prognóstico.

REFERÊNCIA

1. Sermoud LMCO, Romano S, Chveid M, Amorim GLS. Breast Implant–Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Why Must We Learn About It? J Global Oncol. 2019; 5:1-5.
2. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN consensus guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). Aesthetic surgery journal. 2019;39(1): S3-S13.
3. McCarthy CM, Loyo-Berríos N, Qureshi AA, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL, Clemens MW. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012–2018. Plastic and reconstructive surgery. 2019;143(3S):65S-73S.
4. Sociedade Brasileira de Mastologia. Nota Oficial sobre próteses mamárias: comunicado para médicos. 2019. Disponível em: <http://www.sbmastologia.com.br/medicos/noticiasmedicas/nota-oficial-sobre-proteses-mamarias/>
5. U.S. Food & Drug Administration (FDA). The FDA Requests Allergan Voluntarily Recall Natrelle BIOCELL Textured Breast Implants and Tissue Expanders from the Market to Protect Patients: FDA Safety Communication. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-requests-allergan-voluntarily-recall-natrelle-biocell-textured-breast-implants-and-tissue>
6. Batista BN, Garicochea B, Aguilar VLN, Carvalho FM, Millan LS, Fraga MFP, Barros ACSD. Relato de caso de linfoma anaplásico de células grandes associado a implante mamário em paciente brasileira. Revista brasileira de cirurgia Plástica. 2017;32(3):445-449.
7. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, Clemens MW. US epidemiology of breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma. Plastic and reconstructive surgery. 2017;139(5):1042-1050.

8. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T, Cooter R. Breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: High-surface-area textured implants are associated with increased risk. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017;140(4):645-654.
9. Batista BN. Anaplastic large cells lymphoma associated with breast implants. *Mastology (Impr.)*. 2018;28(2):67-68.
10. Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva AK. Current Risk Estimate of Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019;143(3S):30S-40S.
11. Mattos A. O que sabemos sobre linfoma anaplásico de grandes células em pacientes com silicone? 2019. Disponível em: <https://pebmed.com.br/o-que-sabemos-ate-o-momento-sobre-linfoma-anaplasico-de-grandes-celulas/>
12. Clemens MW, Jacobsen E, Freedman AS, Rosmarin AG. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. UpToDate. Waltham, MA. 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma/print?csi=d064475d-b022-4989-94a4-fbfe169b7f7d&source=contentShare>
13. Kricheldorf J, Fallenberg EM, Solbach C, Gerber-Schäfer C, Rancsó C, von Fritschen U. Breast Implant-Associated Lymphoma: The Diagnosis and Treatment of a New Disease Entity. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018;115(38):628.
14. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN consensus guidelines for the diagnosis and management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Aesthetic surgery journal*. 2017;37(3):285-289.
15. Pieszko K, Kuczyński M, Murawa D. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)—How to diagnose and treat?. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2018;68(1):15-21.

PERFIL CLÍNICO E SOBREVIDA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA LIMÍTROFE

CLINICAL PROFILE AND SURVIVAL IN MID-RANGE EJECTION FRACTION HEART FAILURE

Manuela M. de Lima¹; Lucia B. de Oliveira²; Mário C. Alvarez Perez²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Insuficiência cardíaca, mortalidade e taxa de sobrevida

Keywords: Heart failure, mortality and survival rate

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de mortalidade no mundo e uma das mais importantes causas de morbidade e incapacidade humana. Entre os diferentes tipos de DCVs, a insuficiência cardíaca (IC) tem grande relevância, uma vez que é considerada como o curso final comum da cronificação de todas as doenças cardiovasculares. **Objetivo:** avaliar o perfil clínico e a sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca limítrofe (ICFEI). **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, que incluiu todos os 309 pacientes admitidos de 2009-2018, com diagnóstico de IC, confirmado por ecocardiograma e subdivididos em 3 grupos pela fração de ejeção: ICFeR (Insuficiência Cardíaca Fração Ejeção Reduzida), se FE (Fração Ejeção) <40% (n=137); ICFeI (Insuficiência Cardíaca Fração de Ejeção Limítrofe), se FE 40-49% (n=76); e ICFeP (Insuficiência Cardíaca Fração de Ejeção Preservada), caso FE $\geq$ 50% (n=96). Analisados parâmetros clínicos, etiologia e sobrevida estimada desde a admissão até o final do estudo, nos grupos e entre eles. **Resultados:** No grupo com ICFeI limítrofe, predominaram homens, idosos, brancos, obesos e analfabetos, tendo como principal etiologia a DAC (Doença Arterial Coronariana) e como comorbidades mais prevalentes a dislipidemia, seguida pela HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), síndrome metabólica, obesidade e DM (Diabetes Mellitus). Esse grupo apresentou maiores valores de IMC (índice massa corporal) e cintura abdominal mais elevada e maior prevalência de SM (Síndrome metabólica) e obesidade em relação ao grupo com ICFeR. Em termos de avaliação funcional, o grupo com ICFeI tem um comportamento similar ao grupo com ICFeP, sendo também similar o impacto sobre a qualidade de vida similar, estimado pelo escore Minnesota. A sobrevida neste grupo foi intermediária entre

¹ Aluno do Curso de Graduação de Medicina do UNIFESO. manumlima88@gmail.com

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Co-orientador

os demais grupos de IC. **Conclusões:** O grupo com ICfEI se mostrou semelhante àquele com ICfEp nos parâmetros clínicos, classe funcional, escore de qualidade de vida e prognóstico de sobrevida, mas não na etiologia. Pelo menos parte da diferença na sobrevida (em relação aos pacientes com ICfEr e com ICfEp) pode ser explicada pelos efeitos da classe funcional NYHA (Classificação funcional da New York Heart Association).

ABSTRACT

Background: Cardiovascular diseases (CVDs) are the main causes of mortality in the world and one of the most important causes of human morbidity and disability. Among the different types of CVDs, heart failure (HF) has great relevance, since it is considered as the common final course of chronicity of all cardiovascular diseases. **Objectives:** to evaluate the clinical profile and survival of patients with Heart failure with midrange ejection fraction (HFmrEF). **Methods:** Observational, retrospective study, which included all 309 patients admitted from 2009-2018, with a diagnosis of HF, confirmed by echocardiogram and subdivided into 3 groups by the ejection fraction: HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction), if EF (Ejection fraction) $<40\%$ ($n = 137$); HFmrEF (Heart failure borderline ejection fraction), if EF $40-49\%$ ($n = 76$); and HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction), if EF $> 50\%$ ($n = 96$). Clinical parameters, etiology and estimated survival from admission to the end of the study were analyzed within and between groups. **Results:** In the group with HFmrEF, male, elderly, Caucasian, obese, and illiterates predominated, with CAD (Coronary Artery Disease) as the main etiology and dyslipidemia as the most prevalent comorbidities, followed by systemic arterial hypertension (SAH), metabolic syndrome, obesity, and DM (Diabetes Mellitus). This group had higher values of BMI (body mass index) and higher abdominal waist circumference and a higher prevalence of MS (metabolic syndrome) and obesity in relation to the group with HFNEF. In terms of functional assessment, the group with HFmrEF behaves similarly to the group with HFpEF, and the impact on quality of life, estimated by the Minnesota score, is also similar. Survival in this group was intermediate between the other HF groups. **Conclusions:** The group with HFmrEF was shown to be similar to the group with HFpEF in clinical parameters, functional class, quality of life score and survival prognosis, but not in etiology. At least part of the difference in survival (in relation to patients with HFrEF and with HFpEF) can be explained by the effects of the NYHA functional class (New York Heart Association functional classification).

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) representam o grupo mais importante de causas de morte no mundo, constituindo-se também numa das principais causas de morbidade e incapacidade humana. Isso se revela de forma mais importante quando se considera sua crescente taxa de incidência nos países em desenvolvimento, onde é esperado um aumento do número de novos casos para o ano de 2020¹.

Entre os diferentes tipos de doença cardiovascular, a síndrome de insuficiência cardíaca (IC) tem grande relevância, uma vez que é considerada o curso final comum da cronificação de toda e qualquer doença cardiovascular^{1,2}. Segundo a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018), no mundo inteiro, a IC afeta mais de 23 milhões de pessoas, com sobrevida após cinco anos de diagnóstico de apenas 35% e taxa de prevalência que aumenta conforme a faixa etária, indo de aproximadamente 1% nos indivíduos entre 55 e 64 anos de idade até 17,4%, naqueles com idade maior ou igual a 85 anos². Em razão dos dados anteriormente expostos, entender os fatores de risco da IC, suas taxas de prevalência e de sobrevivência, bem como conhecer intervenções capazes de evitar sua progressão, tem sido, atualmente, o foco de muitos estudos¹.

A IC é uma síndrome em que há uma incapacidade do coração de exercer sua função de bomba sanguínea, seja não mais suprimindo as necessidades orgânicas, ou somente as atendendo às custas de elevadas pressões de enchimento². Essa condição pode ser causada tanto por anormalidades da função sistólica, quanto da diastólica, sendo que em alguns pacientes podem coexistir ambas as disfunções².

A IC pode ser classificada conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos seguintes tipos: i) IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), isto é, com FEVE normal ($> 50\%$); ii) IC com FE reduzida (ICFEr), ou seja, com FEVE reduzida ($< 40\%$) e iii) IC com FE limítrofe (ICFEI), em que a FEVE se encontra entre 40 e 49%.² Esta última é considerada como zona cinzenta, não recebendo até então uma denominação específica². Esta classificação dos pacientes de acordo com a FEVE se faz necessária, uma vez que os grupos diferem quanto às comorbidades associadas, terapêutica e prognóstico². Segundo a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018), dados recentes indicam que a mortalidade tardia (em 1 ano) da IC varia conforme a classificação pela fração de ejeção, sendo maior nos portadores de ICFEr (8,8%), seguida daquela da ICFEI (7,6%) e da ICFEp (6,3%). Por outro lado, em termos de manifestações clínicas (gravidade dos sintomas) dos diversos tipos de IC,

segue-se da mesma forma a classificação funcional NYHA (*New York Heart Association*), baseada no grau de tolerância do paciente aos esforços físicos, que varia desde a ausência de sintomas até a sua presença em repouso, o que auxilia no manejo terapêutico e definição do prognóstico^{2,3}.

Mais de 6,5 milhões de pessoas nos Estados Unidos possuem diagnóstico de IC. Com o envelhecimento da população, a tendência lógica é esse número continuar subindo. Com base em estudos recentes, a percentagem da população portadora de IC que se enquadra na categoria ICFeI encontra-se entre 13% e 24%, sugerindo que aproximadamente 1,6 milhões de pessoas nos Estados Unidos tenham esse tipo de IC. Importante destacar ainda que, embora a percentagem de pacientes com ICFeP tenha aumentado (de 33% a 39%) e a percentagem daqueles com ICFeR tenha diminuído (de 52% para 47%) entre os anos de 2005 e 2010, a taxa de pacientes com ICFeI permaneceu relativamente constante (entre 13% e 15%).³

Como assinalado anteriormente, a IC ainda é considerada uma doença de prognóstico desfavorável. Dessa forma, um questionamento que emerge diretamente quando se considera a subdivisão da IC com base na FEVE é se há diferença no prognóstico dos pacientes acometidos por cada um dos três tipos. Historicamente, a maior parte dos estudos de investigação foi voltada para os pacientes com ICFeP e ICFeR, principalmente para este último tipo.⁴ Tais estudos mostraram que nestes grupos de pacientes, os tratamentos farmacológicos e invasivos são bastante úteis.^{4,5} Quanto aos pacientes com ICFeI, por outro lado, há menos estudos, sendo os registros clínicos e terapêuticos variáveis e escassos.⁴ Com isso, a partir de 2016, as novas diretrizes para diagnóstico e tratamento da IC passaram a se preocupar com este grupo específico, incluindo trabalhos destinados especificamente à análise do significado clínico e prognóstico da ICFeI.^{4,5}

Alguns estudos consideram que os pacientes com ICFeI têm um fenótipo mais parecido com ICFeP, enquanto outros os consideram mais parecidos com ICFeR, sugerindo que a ICFeI representa um estado de transição ou uma zona de sobreposição entre os dois outros tipos (ICFeP e ICFeR), em vez de uma entidade clínica independente.^{4,5} De outro modo, existem autores que consideram não haver diferenças significativas entre os três grupos, alegando que os portadores de ICFeI apresentam características limítrofes entre ICFeP e ICFeR.^{4,5}

Lauritsen (2018) defende a existência de diferenças entre os pacientes com ICFeI em relação aos pacientes com ICFeP e ICFeR e pontua que na ICFeI os pacientes

são mais idosos, há menor acometimento do sexo masculino em relação aos pacientes com ICFeR; e maior em relação aos pacientes ICFeP.⁶ Além disso, comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e fibrilação atrial (FA) são mais frequentes em pacientes com ICFeI do que naqueles com ICFeR e menos comuns do que em pacientes com ICFeP.^{7,8,11} Além disso, a utilização de medicamentos como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e beta-bloqueadores é superior em pacientes com ICFeR do que em ambos os pacientes com ICFeI e ICFeP.^{7,8} O uso dos bloqueadores do receptor de aldosterona é mais frequente em pacientes com ICFeP do que nos pacientes com ICFeI.^{9,10}

No que tange às taxas de mortalidade por todas as causas e hospitalização, o mesmo estudo de Lauritsen defende que a ocorrência de morte no primeiro ano e após três anos de *follow-up* é menor nos pacientes com ICFeI (26,8%) do que nos pacientes com ICFeR (29,5%) e ICFeP (31%).⁶ De um modo geral, a mortalidade cardiovascular é inferior nos pacientes com ICFeI do que naqueles com ICFeR e ICFeP enquanto que a taxa de hospitalização, apesar de ser bem menor em pacientes com ICFeI em comparação àquela dos pacientes com ICFeR, é ligeiramente maior nos pacientes com ICFeI.^{11,12} Sendo assim, os pacientes com ICFeI parecem ocupar uma posição limítrofe em relação às duas outras categorias no que se refere ao perfil clínico apresentado, embora com menor taxa de mortalidade.¹³

Tendo em vista a divergência entre as três entidades de IC designadas com base na FEVE, especificamente no que se refere às taxas de mortalidade, morbidade e hospitalização, é inegavelmente importante o surgimento de novos estudos que permitam entender as diferenças no comportamento clínico e prognóstico de cada grupo, bem como eventuais variações nas medidas terapêuticas indicadas nos mesmos, em especial no novo subgrupo ICFeI, uma vez que suas características clínicas e prognóstico ainda não estão bem estabelecidos, sendo variados os resultados publicados relativos à mortalidade e hospitalização.^{14,15} Dessa forma, o projeto em questão justifica-se pela relevância clínica e epidemiológica da síndrome e pela possibilidade de se conhecer melhor este grupo, ainda pouco estudado, e de se traçar uma abordagem terapêutica mais apropriada com possível impacto prognóstico.

OBJETIVOS

Primário: Avaliar o perfil clínico e a sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca limítrofe (ICFeI).

Secundário: Comparar os referidos achados com os outros dois grupos ICFeR

e ICFEp.

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, com busca ativa em prontuários das características clínicas e do tempo de sobrevida dos pacientes da rede pública com ICFEI acompanhados longitudinalmente no serviço, comparando-os com os perfis dos pacientes com ICFEr e ICFEp.

Foram incluídos todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, admitidos na CLIC (Clínica de Insuficiência Cardíaca), entre 2009 até outubro de 2018, com diagnóstico de IC pelos critérios de Framingham, confirmado por ecocardiograma com fração de ejeção estimada pelo método de Simpson; em qualquer classe funcional da NYHA; ambos os sexos; com tempo mínimo de acompanhamento de um ano na CLIC.

Foram excluídos os portadores de cardiopatias congênitas; os pacientes que não retornaram à CLIC após o primeiro atendimento, mesmo após busca ativa, impossibilitando a obtenção de dados essenciais à pesquisa; pacientes com insuficiência cardíaca direita, exclusivamente; pacientes cujo método ecocardiográfico para avaliação da fração de ejeção foi o de Teichholz.

Os dados foram obtidos de um banco de dados alimentado pela equipe multiprofissional da CLIC e inseridos em planilha EXCEL com posterior análise estatística. Foram avaliados os seguintes parâmetros da admissão na clínica: idade, tipo racial, escolaridade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, classe funcional (NYHA), frequência cardíaca, pressão arterial, etiologia presumida, pontuação do questionário de Minnesota e identificação de comorbidades.

A análise estatística foi individualizada nos três grupos e comparativa entre o grupo ICFEI e os demais, incluindo valores absolutos e percentuais, médias e respectivos desvios padrões das variáveis numéricas paramétricas, bem como as medianas (intervalos interquartis – percentis 25-75) no caso das variáveis ordinais e das numéricas não paramétricas. Para comparação de proporções foi utilizado o teste de qui-quadrado (χ^2) ou, na impossibilidade de seu uso, o teste exato de Fisher. A análise da razão de chance de ser portador de determinada morbidade ou etiologia de IC entre os grupos testados foi procedida em tabelas 2 x 2 (grupo B *versus* grupo A ou grupo C), sendo apresentada na forma da *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança 95% (IC95%), com cálculo da valor de *p*.

A análise da diferença das médias das variáveis numéricas foi procedida utilizando a ferramenta ANOVA (ANalysis Of VAriance) quando testados os três grupos

e o teste t de Student, ao serem comparados os grupos 2 a 2 (grupo B *versus* grupo A ou grupo C). A análise da diferença das medianas das variáveis categóricas ordinais e das variáveis numéricas de distribuição não paramétrica foi procedida utilizando o teste Kruskal-Wallis quando comparados os 3 grupos e o teste de Mann-Whitney (teste da soma das ordens de Wilcoxon), ao serem comparados os grupos 2 a 2 (grupo B *versus* grupo A ou grupo C). O teste dos postos sinalizados de Wilcoxon foi utilizado para comparar as medianas de variáveis ordinais entre grupos dependentes, mais especificamente entre o significado do escore obtido na análise do pior NYHA e o NYHA na admissão na CLIC. O critério de determinação de significância estatística adotado foi o valor de $p < 0,05$.

O impacto de uma terceira variável sobre a relação entre duas outras foi testado através do teste de Mantel-Haenszel, sendo considerado o mesmo nível de significância estatística (se $p < 0,05$). Possíveis correlações entre as variáveis testadas e o tipo de IC (ou entre variável e variável) foram testadas utilizando a correlação de Pearson, no caso de variáveis numéricas, ou o ρ de Spearman, no caso de dados ordinais ou de variáveis numéricas com distribuição não paramétrica. As correlações foram consideradas excelentes se superiores a 0,74, satisfatórias a boas se situadas entre 0,4 e 0,74 e pobres, caso inferiores a 0,4. O coeficiente de determinação entre duas variáveis foi calculado como o quadrado do coeficiente de correlação encontrado.

A busca de artigos nacionais e internacionais foi realizada junto às bases de dados bibliográficos e amplo conhecimento, PubMed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) com as seguintes palavras-chave: insuficiência cardíaca, mortalidade e fração de ejeção limítrofe. Foram selecionados os artigos publicados nos últimos cinco anos, de revisão sistemática, testes controlados e aleatórios. Dos 73 artigos encontrados no Pubmed, após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 12 artigos. Dos 171 artigos obtidos pela BVS, foram lidos os títulos e cinco resumos relacionados e selecionados três artigos, totalizando, portanto, 15 artigos na busca realizada.

Este trabalho esteve de acordo com a Resolução CNS 466/12, portanto, sem riscos à integridade física dos pacientes estudados. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UNIFESO, com requisição de dispensa do termo de consentimento, por se tratar de um estudo pautado exclusivamente em levantamento de dados de prontuários e sendo utilizado o termo de Compromisso de Utilização e Divulgação de Dados.

RESULTADOS

Este estudo arrolou 309 pacientes atendidos pela Clínica de Insuficiência Cardíaca (CLIC) do UNIFESO, sendo os mesmos divididos em três grupos conforme a classificação de sua fração de ejeção obtida ao ecocardiograma, assim designados: Grupo A (ICFEr); Grupo B (ICFEI); e Grupo C (ICFEp). Esses grupos contaram, respectivamente, com 137, 76 e 96 pacientes.

A média de idade de todos os pacientes arrolados no estudo foi de 61 ± 14 anos (média $\pm$ desvio-padrão), não havendo diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos 3 grupos ($p = 0,21$), nem na sua comparação entre os grupos A (60 ± 14) e B (61 ± 14) ou entre os grupos B e C (63 ± 14) – ver Tabela 1. Foi observado pequeno predomínio do sexo masculino na amostra como um todo, bem como nos grupos A e B, sendo tal relação invertida no grupo C, sem contudo ser observada diferença estatisticamente significativa na distribuição dos gêneros na amostra como um todo ($p = 0,14$), bem como entre os grupos A e B ($p = 0,53$) e B e C ($p = 0,06$). Houve uma maior proporção de negros no grupo A em relação aos demais grupos ($p = 0,003$).

As principais características clínicas (demográficas e antropométricas) dos pacientes inclusos no estudo no momento de sua admissão na CLIC na amostra total e grupos estão dispostos, respectivamente, na Tabela 1. As frequências das classes funcionais NYHA na amostra global e em cada um dos três grupos encontram-se expostas na Figura 1, enquanto a Tabela 2 explicita a significância estatística das variações das medianas do mesmo parâmetro entre os grupos, bem como da pior classificação funcional (“pior NYHA”) experimentada pelos pacientes ao longo de sua doença e do escore de qualidade de vida (Minnesota).

Tabela 1. Principais características clínicas (demográficas e antropométricas) da amostra global e de cada 1 dos 3 grupos na admissão.

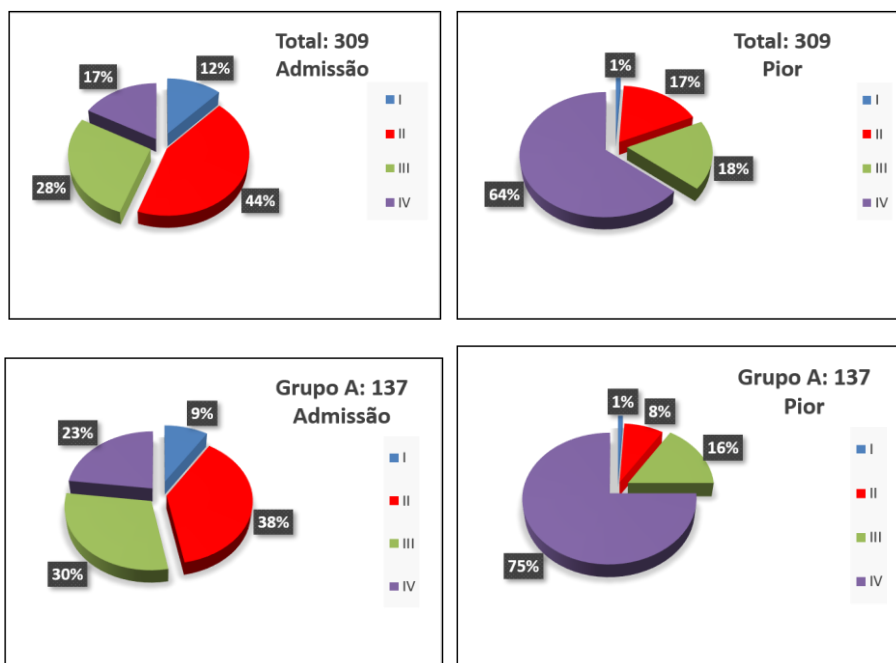
	Total (N = 309)	Grupo A (N = 137)	Grupo B (N = 76)	Grupo C (N = 96)	P		
					(A,B,C)	(A,B)	(B,C)
Sexo masculino n (%)	169 (54,9%)	78 (56,9%)	46 (61,3%)	45 (46,9%)	0,14*	0,53*	0,06*
Idade (anos) média $\pm$ DP	61,1 $\pm$ 14,1	59,7 $\pm$ 13,6	61,1 $\pm$ 14,5	63,0 $\pm$ 14,3	0,21 [#]	0,53 ^{\$}	0,38 ^{\$}
Etnia (%)							
Branços	62,1	61,3	62,2	63,2	0,003*	0,01*	0,92*
Mestiços	18,0	10,9	23,0	24,2			
Negros	19,0	27,7	13,5	10,5			
Amarelos	1	0	1,4	2,1			
Escolaridade (%)							
Analfabeto	16,3	16,2	13,3	18,9	0,32*	0,39*	0,25*
Fundamental	70,6	73,5	68,0	68,4			
Médio	9,2	8,1	14,7	6,3			

Superior	3,9	2,2	4,0	6,3			
PAS (mmHg) média + DP	129 + 25	125 + 26	127+22	137 + 25	0,001[#]	0,82 ^{\$}	0,65 ^{\$}
PAD (mmHg) média + DP	78+13	76+14	78+13	80+13	0,04[#]	0,36 ^{\$}	0,40 ^{\$}
FC (bpm) média + DP	76+13	78+13	75+13	72+11	0,02[#]	0,85 ^{\$}	0,10 ^{\$}
Peso (kg) média + DP	72+17	68+14	79+17	73+18	<0,001[#]	0,008^{\$}	0,40 ^{\$}
IMC (kg/m²) média + DP	28+6	26+5	30+7	29+6	<0,001[#]	0,02^{\$}	0,36 ^{\$}
Circunferência abdominal (m) média + DP	98+14	95+12	103+13	99+16	<0,001[#]	0,005^{\$}	0,24 ^{\$}

p (A,B,C) = comparação entre os 3 grupos; p (A,B) = comparação entre os grupos A e B; p (B,C) = comparação entre os grupos B e C; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; * Teste qui-quadrado de Pearson; # ANOVA; & Teste t para amostras independentes.

A distribuição das classes funcionais foi semelhante entre os grupos no momento da admissão na CLIC ($p = 0,16$); entretanto, no grupo A, mais indivíduos (76,3%) experimentaram a classe IV no decorrer da evolução de sua doença (*versus* 57,3% no grupo B e 51,6% no grupo C; $p = 0,001$).

Figura 1. Classificação funcional (NYHA) dos pacientes incluídos na admissão hospitalar e a pior alcançada durante a evolução da doença.



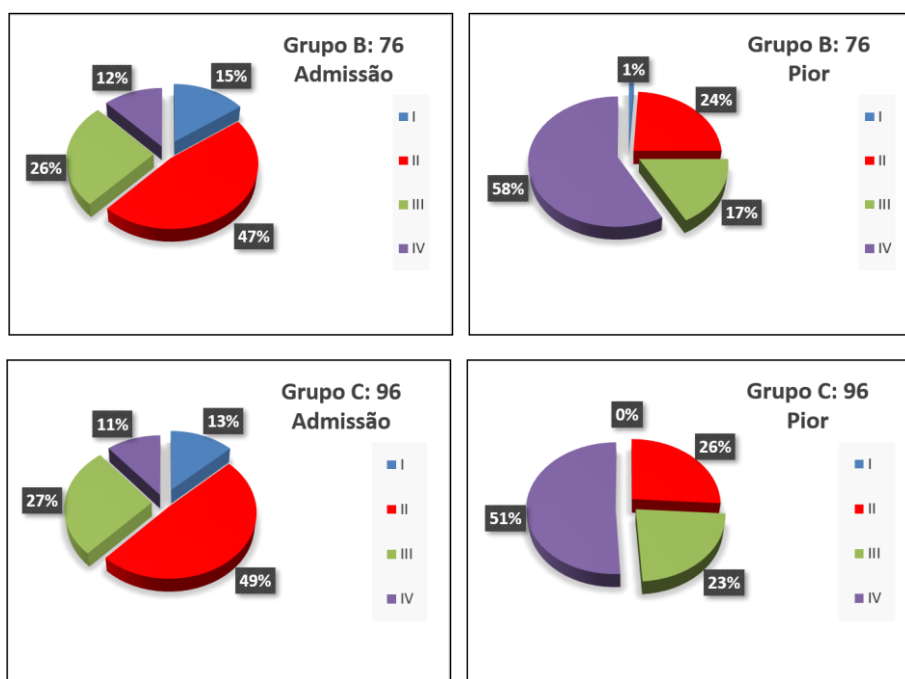


Tabela 2. Características funcionais e de qualidade de vida da amostra global e de cada um dos três grupos na admissão.

	Total (N = 309)	Grupo A (N = 137)	Grupo B (N = 76)	Grupo C (N = 96)	P		
					(A,B,C) *	(A,B) #	(B,C) #
NYHA Mediana (perc. 25-75)	2 (2-3)	3 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,02	0,02	0,88
Pior NYHA Mediana (perc. 25-75)	4 (3-4)	4 (4-4)	4 (2-4)	4 (2-4)	< 0,001	0,002	0,59
Escore Minnesota Mediana (perc. 25-75)	24 (11,25-39,75)	28 (14,5-41,5)	22 (8-35)	21,5 (8-43,75)	0,09	0,03	0,32

Perc. 25-75 = intervalo entre os percentis 25 e 75; * Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes; # Teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

A aplicação do teste dos postos sinalizados de Wilcoxon revelou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na mediana das diferenças entre o NYHA no momento da admissão e o pior NYHA. A correlação entre esses dois momentos de análise funcional dos casos revelou-se como sendo de 0,39 ao coeficiente de correlação rô de Spearman.

As prevalências das comorbidades associadas à IC, avaliadas neste trabalho, estão dispostas na Tabela 3, sendo apresentadas suas frequências nos três grupos analisados e na amostra total. Destacam-se as elevadas prevalências na amostra global de dislipidemia (75%) e hipertensão arterial sistêmica (72%), mas também de doença renal crônica (50%), doença arterial coronariana crônica (43%), síndrome metabólica

(40%), obesidade (34%) e *diabetes mellitus* (32%). A Tabela 4 também apresenta a análise estatística (OR - *odds ratio* [razão de chances] das prevalências das comorbidades estudadas entre os pacientes alocados no grupo B (ICFEI) e aqueles pertencentes a cada um dos outros dois grupos, sendo destacado (em negrito) quando a diferença nas prevalências se revelou com significância estatística.

Tabela 3. Prevalência de comorbidades na amostra global e nos grupos.

	Total 309	Grupo A (137)	Grupo B (76)	Grupo C (96)	P		
					(A,B, C)*	(A,B) *	(B,C) *
HAS	223 (72%)	89(65%)	54(68%)	80(83%)	0,01	0,44	0,048
DM	99(32%)	48(35%)	26(33%)	25(26%)	0,32	0,77	0,29
AVE	28(9%)	13(9%)	8(10%)	7(7%)	0,73	0,79	0,44
Fibrilação atrial	59(19%)	16(12%)	19(24%)	24(25%)	0,01	0,01	0,96
DAC	134(43%)	60(44%)	40(51%)	34(35%)	0,09	0,25	0,03
DRC	156 (50%)	78 (57%)	32 (42%)	46 (48%)	0,11	0,047	0,49
Hipotireoidismo	17(6%)	7(5%)	6(8%)	4(4%)	0,53	0,40	0,29
DPOC	25(8%)	15(11%)	5(6%)	5(5%)	0,25	0,31	0,69
Dislipidemia	231(75%)	106(77%)	56(71%)	69(72%)	0,63	0,62	0,72
Obesidade	105(34%)	34(25%)	36(46%)	35(36%)	0,005	0,001	0,18
SM	124(40%)	39(28%)	37(47%)	48(50%)	0,001	0,004	0,79

* Significância estatística analisada com base no teste qui-quadrado de Pearson; ** ; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = *diabetes mellitus*; AVE = acidente vascular encefálico; DAC = doença arterial coronariana; DRC = doença renal crônica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; SM = síndrome metabólica.

Tabela 4. Comparação dos indivíduos do grupo B em relação aos demais grupos acerca da razão de chances (OR, *odds ratio*) de ser portador de cada morbidade.

	Grupo B versus Grupo A	Grupo B versus Grupo C
HAS	OR = 1,27; IC95% = 0,69-2,34	OR = 2,08; IC95% = 0,999-4,31
DM	OR = 0,92; IC95% = 0,51-1,66	OR = 0,70; IC95% = 0,36-1,37
AVE	OR = 1,13; IC95% = 0,45-2,86	OR = 0,66; IC95% = 0,23-1,91
Fibrilação atrial	OR = 2,52; IC95% = 1,21-5,27	OR = 0,98; IC95% = 0,49-1,97
DAC	OR = 1,39; IC95% = 0,79-2,45	OR = 0,51; IC95% = 0,27-0,94
DRC	OR = 0,56; IC95% = 0,32-0,994	OR = 1,24; IC95% = 0,67-2,27
Hipotireoidismo	OR = 1,62; IC95% = 0,52-4,99	OR = 0,50; IC95% = 0,14-1,84
DPOC	OR = 0,58; IC95% = 0,20-1,67	OR = 0,77; IC95% = 0,21-2,76
Dislipidemia	OR = 0,85; IC95% = 0,44-1,63	OR = 0,88; IC95% = 0,45-1,75
Obesidade	OR = 2,65; IC95% = 1,46-4,81	OR = 0,66; IC95% = 0,35-1,21
SM	OR = 2,32; IC95% = 1,29-4,17	OR = 1,08; IC95% = 0,59-1,98

HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = *diabetes mellitus*; AVE = acidente vascular encefálico; DAC = doença arterial coronariana; DRC = doença renal crônica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; SM = síndrome metabólica.

Em termos do número de fatores definidores da síndrome metabólica presentes nos pacientes inclusos no estudo, foi detectada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$; teste de Kruskal-Wallis) entre as medianas observadas em cada grupo. A comparação da mediana dos pacientes com IC limítrofe com aquelas dos pacientes dos

outros grupos revelou que tal diferença só foi estatisticamente significativa em relação àquela do grupo A ($p = 0,004$; teste de Mann-Whitney), não havendo diferença em relação ao grupo C ($p = 0,93$).

Entre as etiologias prováveis de cada caso estudado, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença arterial coronariana (DAC) foram as mais prevalentes em todos os grupos, conforme demonstrado na Figura 2. A Tabela 5 apresenta as distribuições de frequências das etiologias de IC na amostra estudada, sendo destacadas (em negrito) aquelas cuja diferença de prevalência entre os grupos revelou-se estatisticamente significativa. Houve predomínio da HAS como etiologia da IC no grupo ICFEp (50%) e da DAC na ICFEI (49%), seguida pela ICFEr (41%). As prevalências dessas morbidades como etiologias atribuídas às IC dos pacientes arrolados neste estudo alcançaram significância estatística tanto quando procedida análise entre os três grupos, quanto ao compararmos especificamente os grupos ICFEI e ICFEp. A Tabela 6 apresenta as razões de chance de ser portador de determinada etiologia de IC dos pacientes com ICFEI em relação àqueles dos demais grupos.

Figura 2. Etiologias mais prováveis da IC na amostra global e em cada grupo.

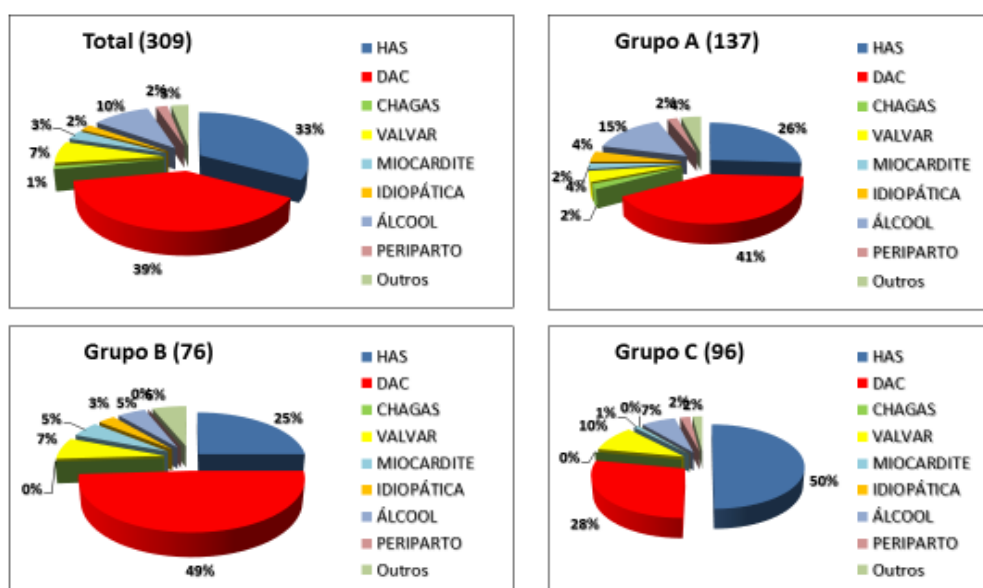


Tabela 5. Prevalência das etiologias de IC na amostra global e nos grupos.

	Total (309)	GRUPO A (137)	GRUPO B (76)	GRUPO C (96)	P		
					(A,B,C)*	(A,B)*	(B,C)*
HAS	103(33%)	36(26%)	19(25%)	48(50%)	< 0,001	0,88	0,001
DAC	121(39%)	57(41%)	37(49%)	27(28%)	0,02	0,37	0,008
ÁLCOOL	32 (10%)	21(15%)	4 (5%)	7 (7%)	0,04	0,03	0,60
VALVAR	20 (6%)	5 (4%)	5 (7%)	10(10%)	0,12	0,32	0,39
MIOCARDITE	8 (3%)	3 (2%)	4 (5%)	1 (1%)	0,20	0,22	0,09
CHAGAS	3 (1%)	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,151	0,19	NS1

IDIOPÁTICA	7 (2%)	5 (4%)	2 (3%)	0 (0%)	0,178	0,70	0,11
CMPH	2 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1%)	0,43	0,18	0,86
PERIPARTO	5 (2%)	3 (2%)	0 (0%)	2 (2%)	0,44	0,19	0,21
Outras causas	9 (3%)	6 (4%)	1 (1,3%)	0 (0%)	NS2	NS2	NS2

* Significância estatística avaliada com base no teste qui-quadrado de Pearson; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DAC = doença arterial coronariana; CMPH = cardiomiopatia hipertrófica; NS1 = nenhuma análise estatística foi procedida, em função da ausência de representação dessa etiologia em ambos grupos; NS2 = análise estatística não procedida.

Tabela 6. Comparação dos indivíduos do grupo B em relação aos demais grupos acerca da razão de chances (OR, *odds ratio*) de ter determinada etiologia de IC.

	Grupo B versus Grupo A	Grupo B versus Grupo C
HAS	OR = 0,95; IC95% = 0,50-1,81	OR = 2,95; IC95% = 1,53-5,68
DAC	OR = 1,30; IC95% = 0,74-2,28	OR = 0,42; IC95% = 0,23-0,80
ÁLCOOL	OR = 0,31; IC95% = 0,10-0,94	OR = 1,40; IC95% = 0,39-4,96
VALVAR	OR = 1,89; IC95% = 0,53-6,74	OR = 1,63; IC95% = 0,53-4,98
MIOCARDITE	OR = 2,52; IC95% = 0,55-11,56	OR = 0,19; IC95% = 0,02-1,71
CHAGAS	NS1	NS3
IDIOPÁTICA	OR = 0,72; IC95% = 0,14-3,82	NS4
CMPH	NS2	OR = 0,78; IC95% = 0,05-12,66
PERIPARTO	NS1	NS1

OR = odds ratio (razão de chances); NS1 = análise estatística não procedida, em função da ausência de representação da etiologia no grupo B; NS2 = análise estatística não procedida, em função da ausência de representação da etiologia no grupo A; NS3 = nenhuma análise estatística foi procedida, em função da ausência de representação dessa etiologia em ambos grupos; NS4 = análise estatística não procedida, em função da ausência de representação da etiologia no grupo C.

Na Tabela 7, são apresentados os dados relativos aos principais medicamentos utilizados no tratamento da IC no momento da admissão na CLIC, estratificados nos diferentes grupos. O uso de BB, IECA e BRA foi semelhante nos três grupos (não houve diferença estatisticamente significativa). Já quanto à espirolactona, não foi observada diferença significativa na sua utilização entre os grupos ICFEr e ICFeI, mas sim em relação à sua utilização no grupo ICFeP. A furosemida fez parte da prescrição da grande maioria dos pacientes com ICFEr, mas em uma proporção menor e semelhante nos demais grupos.

Tabela 7. Medicamentos utilizados pelos pacientes no momento da admissão na CLIC.

	Total (309)	GRUPO A (137)	GRUPO B (76)	GRUPO C (96)	P		
					(A,B,C)*	(A,B)*	(B,C)*
BB (%)	75,0	78,8	73,3	70,8	0,36	0,36	0,72
IECA (%)	48,4	52,6	48,0	42,7	0,33	0,53	0,49
BRA (%)	43,5	40,9	48,0	43,8	0,61	0,32	0,58
ESPIRO (%)	60,4	68,6	65,3	44,8	0,001	0,63	< 0,001
FUROSEMIDA (%)	66,8	80,3	56,0	55,2	< 0,001	< 0,001	0,92

* Significância estatística avaliada com base no teste qui-quadrado de Pearson; BB = betabloqueador; IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina II; ESPIRO =

espironolactona.

A OR de um paciente com ICFeI estar em uso de espironolactona foi 1,44 vezes maior do que um paciente com ICFeP (OR = 1,44; IC95% = 1,10-1,88), ao passo que a OR de um paciente com ICFeR fazer uso de furosemida foi 1,99 vezes superior àquela de um paciente com ICFeI (IC95% = 1,41-2,81). As ORs de um paciente vir em uso de algum fármaco testado no estudo não foi maior para nenhuma outra correlação entre os grupos e os 5 (cinco) fármacos analisados.

Ao longo do período de seguimento, a taxa de óbito global foi de 42,9%, sendo significativamente mais expressiva ($p < 0,001$) no grupo A (55,5%) em relação aos demais grupos (B = 29,3% e C = 35,4%), sendo essa significância estatística mantida quando comparada a probabilidade de óbito no grupo A com aquela observada no grupo B (OR = 3,0, IC95% = 1,65-5,47; $p < 0,001$) – entre os grupos B e C, não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência desse desfecho (OR = 0,76, IC95% = 0,39-1,45; $p = 0,4$). O controle de tais associações segundo a classe funcional (NYHA e pior NYHA) – teste de Mantel-Haenszel – e os níveis de correlação de Spearman observados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Probabilidade de óbito em cada tipo de IC controlado segundo a classe funcional.

	GRUPO A*	GRUPO B*	GRUPO C*	A x B*	B x C*	Correl. A x B**	Correl. B x C**
NYHA	0,13	0,08	0,16	0,02	0,01	0,16	0,15
Pior NYHA	0,49	0,63	0,02	0,17	0,19	0,15	0,02

* Teste qui-quadrado de Pearson; ** Correl. = coeficiente de correlação de Spearman.

DISCUSSÃO

A população estudada de 309 pacientes foi composta, em sua maioria, por homens, idosos e predominantemente da etnia branca, sendo os grupos mais ou menos homogêneos em termos das médias das idades e das proporções dos gêneros, embora houvesse uma tendência ($p = 0,06$) à inversão da proporção dos gêneros no grupo com ICFeP (53,1% mulheres). Em termos étnicos, o mesmo padrão foi observado nos três grupos, com predomínio da etnia branca, seguida da negra no grupo A e da mestiça, nos grupos B e C. Contudo, as distribuições das etnias foram consideradas diferentes entre os 3 grupos ($p < 0,01$) e na comparação entre os grupos A e B ($p = 0,01$).

Em relação à escolaridade, embora não tenha sido percebida diferença significativa entre os três grupos ($p = 0,32$ – teste do qui-quadrado de Pearson), em numa comparação direta do grupo B com os dois outros, mais da metade da população com

ICFEI era analfabeta, enquanto nos grupos A e C o ensino fundamental prevaleceu. É possível supor algum impacto do grau de instrução dos pacientes no prognóstico de suas doenças, como por exemplo a capacidade de adesão ao tratamento ou de percepção de agravamento de sua condição, com subsequente busca mais rápida por assistência médica (e possível melhor prognóstico de sobrevivência no momento em questão), mas os impactos relativos dessa variável entre os pacientes inclusos nos três tipos de IC não foram testados no presente trabalho.

No que tange às variáveis demográficas, os achados desta pesquisa corroboram os dados da literatura relativos à distribuição de gênero e faixa etária dos pacientes acometidos pelos diferentes tipos de IC. Dados levantados nas referências bibliográficas apontam para uma faixa etária mais elevada nos pacientes com ICFEI em relação aos pacientes com ICFeR e inferior àquela dos indivíduos com ICFeP. Em relação ao gênero, tem sido descrito predomínio de mulheres no grupo ICFeP em relação aos demais. Os achados desta pesquisa corroboram esses dados, posto que foi observado um predomínio do sexo masculino no grupo ICFeR em relação ao grupo ICFEI e de mulheres, com idade superior, no grupo ICFeP, quando comparado ao grupo ICFEI.

A diferença estatisticamente significativa observada entre os três grupos nas médias da pressão arterial ($p = 0,001$ para a PAS e $p = 0,04$ para a PAD) deveu-se às cifras mais elevadas no grupo C, achado este esperado, já que a HAS foi sua principal etiologia. Nesse sentido, embora a HAS também seja, em longo prazo, um fator de risco para ICFeR, os impactos diretos mais precoces da doença sobre a função diastólica ventricular (diminuição da complacência, em razão da hipertrofia ventricular esquerda promovida) tornam mais imediata sua associação com ICFeP. Entretanto, há que se destacar que não houve diferenças significativas na análise dessa variável quando comparado o grupo com ICFEI aos demais grupos.

A FC foi significativamente mais elevada no grupo A ($p = 0,02$ para as médias da FC entre os três grupos), reafirmando tratar-se de um mecanismo compensatório da IC no sentido de aumentar o débito cardíaco num contexto de redução da fração de ejeção do VE, o que não se revelaria oportuno nos demais tipos de IC, dados seus impactos negativos sobre a função diastólica ventricular, inerentemente já mais comprometidos nos tipos de IC com maiores frações de ejeção.

A população geral do estudo enquadrou-se na classificação de sobrepeso. A análise de todas as três variáveis clínicas correlacionadas (peso, IMC e circunferência abdominal) revelou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p <$

0,001) para cada uma, observando-se diferenças significativas dos pacientes com ICFeI apenas em relação àqueles com ICFeR – $p = 0,008$ para peso; $p = 0,02$ para IMC; e $p = 0,005$ para circunferência abdominal. – A obesidade foi mais expressiva no grupo ICFeI, seguido do ICFeP, enquanto o IMC do grupo ICFeR se manteve dentro da normalidade, o que provavelmente decorre da maior espoliação nutricional sofrida pelos pacientes portadores de IC com disfunção sistólica.

Em sintonia com esses achados, a síndrome metabólica (SM) foi mais prevalente no grupo ICFeP (50%), numa prevalência muito próxima à observada no grupo com ICFeI (47%), mas bem menos incidente no grupo ICFeR (28%); a OR de ser portador da SM no grupo ICFeI em relação ao grupo ICFeR foi de 2,32, com IC95% = 1,29-4,17 ($p = 0,004$). Quanto à possibilidade dos pacientes incluídos no presente estudo serem portadores da SM, cerca de 50% dos indivíduos incluídos na amostra global possuíam dois (29,9%) ou três (20,7%) critérios definidores da condição, enquanto que 29,7% dos pacientes apresentavam nenhum ou apenas 1 critério definidor.

A dislipidemia foi a comorbidade mais prevalente em todos os grupos, seguida pela HAS, DAC, obesidade e SM. A HAS destacou-se em todos os grupos, especialmente no grupo com ICFeP, havendo significância estatística nas diferenças das prevalências entre os três grupos ($p = 0,001$) e entre os grupos com ICFeI e ICFeP ($p = 0,048$), embora o IC95% da razão de chance (OR = 2,08) tenha incluído a unidade (0,999 a 4,31), impedindo uma conclusão mais definitiva sobre uma inequívoca associação. De outro modo, a doença arterial coronariana (DAC) predominou no grupo ICFeI com diferença significativa em relação ao grupo com ICFeP (OR = 0,51, com IC95% = 0,27-0,94; $p = 0,03$), mas não em relação ao grupo com ICFeR ($p = 0,25$).

Quanto às demais comorbidades, houve uma maior prevalência de DRC no grupo com ICFeR em relação ao grupo com ICFeI (OR = 0,56, IC95% = 0,32-0,994; $p = 0,047$), possivelmente refletindo uma maior incidência da síndrome cardiorrenal no primeiro grupo. Além disso, de forma aparentemente paradoxal e inexplicável, foi observada uma maior prevalência de fibrilação atrial nos grupos com ICFeI e ICFeP, sendo as diferenças de prevalência entre os três grupos e entre os dois grupos com maiores frações de ejeção (A e B) estatisticamente significativas ($p = 0,01$).

Em relação às etiologias presumíveis da IC, a DAC e a HAS foram as mais observadas nos três grupos estudados, prevalecendo a HAS no grupo C e a DAC nos demais grupos, padrão que se encontra em consonância com relatos da literatura. Nesses termos, as razões de chance do grupo com ICFeI (em relação ao grupo com

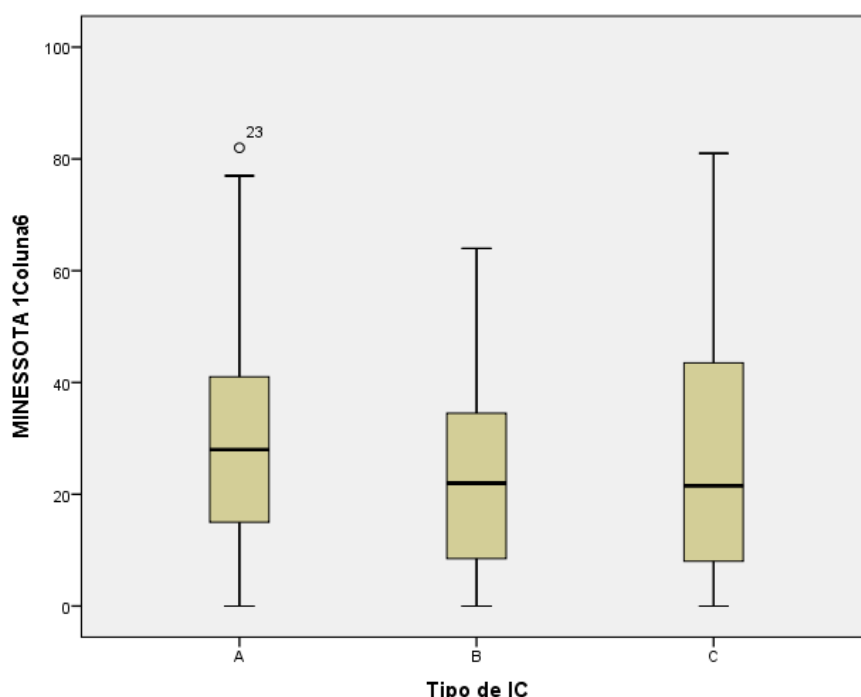
ICFEp) ter como etiologia da IC a HAS e a DAC foram, respectivamente, de 2,95 (IC95% = 1,53-5,68) e 0,42 (IC95% = 0,23-0,80). No grupo A, o álcool foi a segunda causa mais expressiva da IC, enquanto nos demais grupos esse posto foi ocupado pela etiologia valvar. Conforme esperado, a chance de ser portador de etiologia alcoólica foi estatisticamente superior no grupo A em relação aos demais grupos ($p = 0,04$), sendo a razão de chance de ser portador dessa etiologia no grupo com ICFeI (em relação ao grupo com ICFeR) equivalente a 0,31 (IC95% = 0,10-0,94; $p = 0,03$). Não houve diferenças significativas entre os grupos na frequência da etiologia valvar, ao passo que, também conforme esperado, somente foram encontrados casos de cardiomiopatia periparto e chagásica no grupo com ICFeR e de cardiomiopatia hipertrófica, nos dois outros grupos.

Em relação ao tratamento, não houve diferença significativa entre os grupos no uso de BB, IECA ou BRA, contrariando dados observados na literatura, de que a utilização de tais medicamentos é superior nos pacientes com ICFeR e ICFeI do que naqueles com ICFeP. O fato do paciente chegar à clínica especializada oriundo de serviços e médicos não especialistas pode ter influenciado tais resultados.

A utilização de diurético de alça foi significativamente mais elevada no grupo com ICFeR do que nos demais ($p < 0,001$), o que provavelmente é justificado pelo fato de que a maioria dos pacientes encaminhados à CLIC são provenientes de internações recentes por descompensação da doença. Quanto ao uso da espironolactona, foi significativamente diferente entre os três grupos ($p = 0,001$), sendo similar e superior a 65% nos grupos com ICFeR e ICFeI, embora seja digno de nota a proporção relativamente elevada (e inesperada) de pacientes com ICFeP em uso do agente farmacológico (44,8%); a comparação do uso desse fármaco entre os pacientes com ICFeI e ICFeP revelou uso mais frequente no primeiro grupo ($p < 0,001$).

Na análise dos impactos da IC sobre a qualidade de vida dos pacientes afetados, uma maior pontuação no escore de Minnesota foi observada no grupo A, tendo a diferença nas medianas, quando procedida a comparação do grupo com ICFeI com os demais grupos, somente se revelado estatisticamente significativa exatamente em relação ao grupo com ICFeR ($p = 0,03$). Esses dados corroboram como sendo comum de haver um maior impacto da ICFeR sobre a qualidade de vida dos pacientes com IC em relação aos demais tipos da condição. Na Figura 3, a inspeção visual do gráfico boxplot do escore Minnesota segundo o tipo de IC sugere indicar uma melhor qualidade de vida dos pacientes alocados no grupo com ICFeI.

Figura 3. Gráfico boxplot do escore Minnesota segundo o tipo de IC.



OBS: Lados superiores e inferiores dos retângulos indicam os percentis 25 e 75, enquanto a linha no interior dos mesmos indica a mediana. Linhas verticais apresentam os intervalos do escore; o = outlier.

Em termos da capacidade funcional dos pacientes incluídos neste estudo, a maioria dos pacientes foi admitida na CLIC em classe funcional II da NYHA, isto é, com sintomas desencadeados por esforços realizados no cotidiano. Entretanto, a maior parte dos pacientes já havia experimentado a classe IV no decorrer de suas doenças, o que sinaliza algum grau de compensação clínica previamente à sua inclusão no estudo. É importante assinalar que este achado foi independente do grupo a que os pacientes pertenciam. De qualquer forma, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos nas medianas do NYHA ($p = 0,02$) e do pior NYHA ($p < 0,001$), sendo tais diferenças estatisticamente significativas no grupo com ICFeI apenas em relação ao grupo com ICFeR – $p = 0,02$ para o NYHA e $p = 0,002$ para o pior NYHA.

A despeito de haver uma associação estatisticamente significativa entre o pior NYHA e o NYHA presente no momento da admissão na CLIC ($p < 0,001$; teste de Wilcoxon), a correlação entre ambas variáveis foi apenas razoável (0,41 à correlação ρ de Spearman), indicando que apenas cerca de 17% (coeficiente de determinação) do pior NYHA pode ser atribuído ao NYHA detectado no momento da admissão na CLIC.

De forma análoga, as correlações entre NYHA ou pior NYHA e a gravidade da IC foram pobres, sendo em torno de 0,14 (Spearman) para o NYHA e em torno de 0,24 para o pior NYHA (idem). As correlações entre a gravidade da IC e parâmetros clínicos (fração de ejeção ao ecocardiograma, FC e PAS) e a qualidade de vida (escore obtido

no questionário de Minnesota) foram ainda mais fracas.

Em conjunto, as análises procedidas quanto à prevalência da classe funcional NYHA (à admissão e a pior classificação) entre os tipos de IC e suas possíveis correlações não se mostraram diferentes do previsto na literatura.

Ao longo do período de seguimento, a taxa de óbito global foi de 42,9%. A mortalidade foi comparativamente mais significativa ($p < 0,001$) no grupo ICFeR (55,5%), em concordância com o que já é consensual na literatura, sendo a sobrevida maior no grupo com ICFeP (64,6%). Essa significância estatística foi mantida quando comparada a probabilidade de óbito no grupo com ICFeR com aquela observada no grupo com ICFeI ($OR = 3,0$, $IC95\% = 1,65-5,47$; $p < 0,001$); entre os grupos B e C, não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência desse desfecho ($OR = 0,76$, $IC95\% = 0,39-1,45$; $p = 0,4$).

O controle segundo a classe funcional (NYHA e pior NYHA) das associações entre a probabilidade de óbito e o tipo de IC revelou um impacto significativo da classe funcional sobre o prognóstico de sobrevida quando comparado o grupo com ICFeI com cada um dos outros dois grupos ($p = 0,02$ para grupo B *versus* grupo A; $p = 0,01$ para B *versus* C). Já o impacto do pior NYHA sobre a prognóstico, este somente se revelou significativo na predição interna da probabilidade de óbito dos pacientes com ICFeP. De qualquer forma, todas as correlações entre NYHA e pior NYHA na predição de óbito nos diferentes tipos de IC foram pobres.

CONCLUSÕES

No grupo com ICFe limítrofe predominaram homens, idosos, brancos, obesos e analfabetos, que tiveram como principal etiologia a DAC e como comorbidades mais prevalentes a dislipidemia, seguida de HAS, DAC, SM, obesidade e DM. Esse grupo apresentou maiores valores de IMC e cintura abdominal mais elevada e maior prevalência de SM e obesidade em relação ao grupo com ICFeR.

Em termos de avaliação funcional, o grupo com ICFeI tem um comportamento similar ao grupo com ICFeP, sendo também similar o impacto sobre a qualidade de vida, estimado pelo escore Minnesota. Quanto ao uso de fármacos pelos pacientes com ICFeI, ele é similar quanto aos BB, IECA e BRA, sendo menor que os pacientes com ICFeR no que tange ao uso de furosemida e similar a esses, quanto ao uso de espironolactona.

A sobrevida neste grupo foi intermediária entre os demais grupos de IC, sendo pelo menos parte da diferença na sobrevida (em relação aos pacientes com ICFeR e com ICFeP) explicada pelos efeitos da classe funcional NYHA.

AGRADECIMENTOS

Ao amigo, Rafael dos Santos Cruz Veras, que prestou auxílio nos cálculos estatísticos durante todo andamento do trabalho com muita atenção e dedicação.

Ao Diego Santos de Oliveira por contribuir na organização dos dados e por incentivar a elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Givi M, Shafie D, Nouri F, et al. Survival rate and predictors of mortality in patients hospitalized with heart failure: a cohort study on the data of Persian registry of cardiovascular disease (PROVE). *Postgrad Med J*, Abril. 2018; 1-8
2. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol. Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3): 436-539
3. Jeffrey J, Ziaeeian B, Fonarow G. Heart Failure with Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction Clinical Implications and Future Directions. American College of Cardiology Foundation. *Jacc: Heartfailurevol*, Não, 2017: 2 -7
4. Farré N, Lupon J, Roig E, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Journals. BMJ* Abrir 2017; 7: 1-7
5. Saif Altaie S, Khalife W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure. ESC Insuficiência Cardíaca* Julho, 2018; 1-8
6. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*, 2018, 1-9
7. Basuray A, French B, Bonnie K. Heart Failure with Recovered Ejection Fraction: Clinical Description, Biomarkers, and Outcomes. *Journal of the American Heart Association. American Heart Association*, 2014, 1-24
8. Espartero MEG, Bautista PS, Aramburu-Bodas O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry, *International Journal of Cardiology*, 2017, 1-5
9. Gandhi S, Mosleh W, Sharma UC, et al. Multidisciplinary heart failure clinics are associated with lower heart failure hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 2017, 1-18
10. Akintoye E, Briasoulis A, Egbe A, et al. National Trends in Admission and In-Hospital Mortality of Patients With Heart Failure in the United States (2001–2014). *Journal of the American Heart Association*, 2017 (2); 1-21
11. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart failure and Cardiomyopathies. Heart* 2018;104:407–415
12. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients with a Mid-Range Ejection Fraction. American College of Cardiology Foundation, April 14, 2017, 2-14

13. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *European Journal of Heart Failure*, Abril. 2017, 1-5
14. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic P. M, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17, 1006–1014
15. Benjamin A, Steinberg J.C.F. Long-Term Outcomes of Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, Nov. 2017, vol 70 (20); 2487-9

A IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO E GRADUAÇÃO DA DOR

THE IMPORTANCE OF PAIN RECOGNITION AND GRADUATION

Hanna Y. Benevides¹, Guilherme A. B. C. Alencar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Dor crônica, Tratamento de Substituição de Opiáceos, Manejo da dor; Medição da dor
Keywords: Chronic Pain, Opiate Substitution Treatment, Pain Management, Pain Measurement

RESUMO

Introdução: A dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, que está relacionada a um dano tecidual real ou potencial. A dor pode ser classificada como aguda ou crônica. A aguda funciona como um sistema de alarme para nos proteger contra danos possivelmente ainda maiores aos tecidos, sua evolução natural é a remissão. A dor é definida como crônica quando persiste por um período maior que três meses, tem grande impacto negativo na qualidade de vida quando manejada de forma incorreta.

Objetivos: Destacar a importância da avaliação específica da dor do paciente para garantia de maior efetividade terapêutica. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, com busca de artigos e revisões de literatura, através do SciELO e do PubMed. Os descritores utilizados são: dor crônica, tratamento de substituição de opiáceos, manejo da dor; medição da dor. Foram selecionados artigos em humanos, nos últimos 10 anos. **Resultados:** Indivíduos com dor crônica utilizam os serviços de emergência cinco vezes mais que as sem dor crônica, sobrecarregando os serviços de saúde e os cofres públicos. A principal desvantagem das escalas de avaliação da dor é sua falta de sensibilidade, que pode levar a uma super ou subestimação das alterações da dor. Ao participar das estratégias terapêuticas os pacientes diminuem a polifarmácia e obtêm um tratamento mais individualizado e efetivo. **Conclusão:** Consiste em um desafio tanto aos profissionais de saúde quanto aos pacientes. Para melhor acurácia das escalas de classificação da dor, é proposto mais critérios de avaliação. Outra sugestão seria a inserção dessa temática nas escolas da área de saúde, como uma forma de amplificar o conhecimento.

¹ Aluno do Curso de Graduação do Unifeso. hannybenevides@gmail.com

² Professor do Curso de Graduação do Unifeso.

ABSTRACT

Background: Pain is an unpleasant emotional sensation or experience, which is related to actual or potential tissue damage. Pain can be classified as acute or chronic. Acute works as an alarm system to protect us against possibly even greater damage to tissues, its natural evolution is remission. Pain is defined as chronic when it persists for more than three months, has a major negative impact on quality of life when handled incorrectly.

Objectives: To highlight the importance of specific patient pain assessment to ensure greater therapeutic effectiveness. **Methods:** A bibliographic review was carried out, searching for articles and literature reviews, through SciELO and PubMed. The descriptors used were “chronic pain, opioid substitution treatment, pain management; pain measurement”. Human articles were selected in the last 10 years.

Results: Individuals with chronic pain use emergency services five times more than those without chronic pain, overloading health services and public resources. The main disadvantage of pain assessment scales is their lack of sensitivity, which can lead to an over or underestimation of pain changes. By participating in therapeutic strategies, patients decrease polypharmacy and obtain a more individualized and effective treatment.

Conclusion: It consists of a challenge for both health professionals and patients. For better accuracy of the pain classification scales, more evaluation criteria are proposed. Another suggestion would be the insertion of this theme in health degrees, as a way of amplifying knowledge.

INTRODUÇÃO

A dor, em si, é uma experiência altamente subjetiva, com múltiplas dimensões ^(1, 2). A *International Association for the Study of Pain* (IASP), define dor como uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial ⁽³⁾. Pode remeter emoções e sensações desagradáveis e ser influenciada por vários fatores, como experiências anteriores de dor, espiritualidade, valores culturais, humor e capacidade de resistência de cada indivíduo ⁽¹⁾. Durante toda a história da humanidade, a dor tem sido considerada uma parte inevitável da vida ⁽¹⁾. Sendo um dos sintomas mais frequentes e temidos, que quando negligenciado ou maltratado, afeta as atividades diárias e influencia negativamente a qualidade de vida ⁽⁴⁾.

A dor é iniciada pela ativação de nociceptores que ocupam os órgãos periféricos, como pele, músculo, ossos, articulações e tecidos viscerais profundos ⁽⁵⁾. Estes nociceptores se comunicam com as terminações nervosas livres periféricas de um subconjunto de neurônios sensoriais primários, cujo soma neuronal está localizado nos

gânglios da raiz dorsal (DRG) e nos gânglios trigêmeos (TG)⁽⁵⁾. Eles convertem estímulos nocivos, como lesões, calor ou frio de elevada intensidade, em impulsos nervosos e transmitem a sinalização nociceptiva ao corno dorsal da medula espinhal ⁽⁵⁾. Os circuitos neurais para processamento de sinalização nociceptiva na medula espinhal contém vários tipos de neurônios, incluindo neurônios de projeção, interneurônios excitatórios e interneurônios inibitórios ⁽⁵⁾. Através dos tratos espinotalâmico e espinoparabraquial, os neurônios nociceptivos espinhais projetam-se para regiões cerebrais supra-espinhais, como o tálamo, córtex somatossensorial e córtex cingulado anterior, para então processar os componentes sensoriais e afetivos da dor ⁽⁵⁾. Somado a todo este processo as vias descendentes do cérebro conseguem exercer influências inibitórias ou excitatórias no processamento da dor no corno dorsal da medula espinhal ⁽⁵⁾. Evidências crescentes demonstraram que células não neuronais, como as células imunes e tumorais, também são consideradas reguladoras críticas da dor no sistema nervoso periférico e central ⁽⁵⁾.

A dor pode ser classificada como aguda ou crônica. No caso da aguda funciona como um sistema de alarme para nos proteger contra danos possivelmente ainda maiores aos tecidos ⁽⁵⁾. Começa com uma lesão onde substâncias algogênicas são localizadas e liberadas, assim estimulando terminações nervosas de fibras mielinizadas ou não-mielinizadas; sua evolução natural é a remissão. No entanto, devido à ativação de várias vias neuronais durante um longo período de tempo, o caráter da dor pode mudar e tornar-se crônica ⁽⁶⁾. Os principais efeitos sistêmicos estão associados a alterações neurovegetativas como: ansiedade, inquietação, depressão, taquidissritmias, elevação pressórica, contração muscular, aumento do consumo de oxigênio dentre outras manifestações ⁽⁶⁾. Suas principais complicações incluem: insônia, perda ou apetite, desidratação, dificuldade para locomoção, diminuição da expansão torácica, resultando em um padrão de taquidispneia, aumento do tempo de hospitalização, aumento dos níveis de cortisol, aumento do risco de processos tromboembólicos e infecciosos ⁽⁶⁾. Assim indivíduos com insensibilidade congênita à dor geralmente não conseguem evitar danos aos tecidos e podem evoluir com danos graves a própria saúde ^(5, 6).

Já a dor crônica é definida quando o quadro persiste ou assume um caráter intermitente por um período de três a seis meses ^(6, 7). Esse evento não está relacionado à permanência nem ao surgimento de alterações neurovegetativas, com seus sinais de alerta como taquicardia e sudorese. Deve ser vista como algo muito mais amplo que um

sintoma, e sim como uma doença que persiste, que tende a não desaparecer após a cicatrização da lesão, muitas vezes relacionada a processos patológicos crônicos ⁽⁶⁾. Tem potencial debilitante, pode causar alterações de atividades físicas, sono, vida sexual, mudanças de humor, baixa autoestima, pensamentos negativos ou suicidas, e mudanças no relacionamento na família, no trabalho, sendo assim, capaz de reduzir significativamente a qualidade de vida dos pacientes atingidos ^(5,6)

Globalmente, estima-se que 25% dos adultos referem dor e que outros 10% dos adultos são diagnosticados com dor crônica a cada ano. Alguns países, como Austrália, Reino Unido e EUA, começaram a usar a convocação de Pain Summits, por reconhecer que a dor crônica representa um dos principais desafios e prioridades da saúde pública ⁽⁷⁾.

Outra iniciativa para o controle da dor em todo o mundo é a Declaração de Montreal (DM) ⁽¹⁾. Esse documento foi elaborado por uma iniciativa de vários profissionais de saúde junto a organizações de direitos humanos, a partir das informações contidas nos capítulos da International Pain Summit (IASP) em 130 países, que colheu uma grande variedade de informações ⁽¹⁾. A DM aborda sobre o direito de todas as pessoas a terem acesso ao tratamento da dor sem discriminação, a reconhecerem sua dor e receberem informações sobre de que forma a dor pode ser avaliada e tratada, assim como também o direito de todas as pessoas a terem acesso à avaliação e ao tratamento apropriados ⁽¹⁾. Afirmando que não oferecer esse tratamento da dor é uma violação dos direitos humanos do paciente ⁽¹⁾.

A maior a prevalência da dor crônica varia de 12 a 80 %, essa variação na prevalência reflete amostras heterogêneas, critérios para o tempo de início da dor crônica e diferentes níveis de escolaridade ⁽⁸⁾. Estudos transversais sugerem que o aumento da dor crônica está associado principalmente ao sexo feminino, ao baixo nível socioeconômico e ao envelhecimento ⁽⁸⁾. A relação entre gênero e dor não é simples, e muitos estudos tentaram descobrir os motivos das diferenças na percepção da dor entre mulheres e homens, mas os mecanismos subjacentes a essas diferenças ainda não foram totalmente elucidados ⁽⁸⁾. Foi evidenciado que o diagnóstico ocorre principalmente durante a quarta ou quinta década de vida ⁽⁷⁾. A idade pode estar associada à progressão de alterações degenerativas no sistema músculo-esquelético e por ser o segmento de crescimento mais rápido da população mundial ⁽⁷⁾. Foi observado também que indivíduos com este diagnóstico frequentemente apresentam mais de uma condição dolorosa ⁽⁹⁾.

A dor crônica pode ser representada por condições como lombalgia e

osteoartrite, condições que foram recentemente destacadas como uma das causas mais proeminentes de incapacidade em todo o mundo ⁽⁷⁾. As principais causas no Brasil incluem dores nas costas, artrite reumatóide, dores de cabeça e osteoartrite ⁽⁷⁾.

As causas mais prevalentes para o manejo inadequado da dor incluem: má avaliação da dor, desconhecimento dos profissionais quanto aos efeitos benéficos e adversos dos analgésicos, anti-inflamatórios e opioides ^(1, 7). O tratamento insuficiente ou inadequado da dor é um problema sério na prática clínica, mas que pode ser corrigido ⁽¹⁾. A sua avaliação quanto a complexidade da avaliação da dor geralmente requer uma abordagem multidisciplinar para diagnóstico e tratamento, muitas vezes o médico da dor pode atuar em conjunto com outros profissionais como psicólogo, psiquiatra, fisioterapeuta ⁽⁷⁾.

Com o intuito de aumentar a consciência sobre a necessidade e importância do controle da dor, a American Pain Society promoveu a ideia de tratar a dor como um “quinto sinal vital”, sendo uma estratégia de chamar atenção dos profissionais de saúde ⁽¹⁾. O conceito é de que a dor deve ser abordada e tratada com o mesmo grau de atenção quando comparada com os demais sinais vitais ⁽¹⁾.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é destacar a importância da avaliação específica da dor do paciente para garantia de maior efetividade terapêutica baseada em revisão de literatura.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica, com busca de artigos e revisões de literatura. As bases de dados procuradas foram SciELO e PubMed. Os descritores utilizados foram: dor crônica, tratamento de substituição de opiáceos, manejo da dor e medição da dor. Foram selecionados os artigos em humanos, que estavam em inglês e português, publicados no período dos últimos 10 anos e que apresentavam texto completo na base de dados. Foram encontrados selecionados 16 artigos e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica publicado em 2012 pelo ministério da saúde, que são capazes de contemplar o tema na sua totalidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

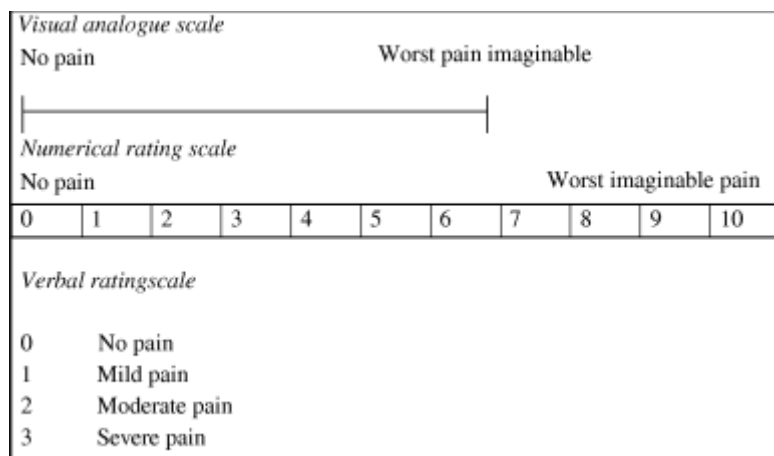
A dor pode levar a vários graus de comprometimento no comportamento, disfunção ou incapacidade, o que a torna um problema tanto para o paciente, familiares e governo ⁽¹⁰⁾. A saúde pública sofre as consequências visto que compromete grande

parcela dos gastos destinados à saúde, devido a todas as suas implicações como: aumento da morbidade e mortalidade, internação prolongada ou desnecessária, insatisfação do paciente, ansiedade e probabilidade reduzida de uma boa execução de suas atividades cotidianas, além dos altos gastos com medicações e tratamentos que muitas vezes são prescritos de forma indevida e ineficaz ^(1, 10). Como resultado um estudo demonstrou que pessoas com dor crônica utilizam os serviços de emergência cinco vezes mais que as sem dor crônica ⁽⁸⁾.

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da dor, ela permanece como um desafio para os profissionais de saúde no que diz respeito sobre qual seria a melhor forma de identificar e tratar o paciente com esta condição ⁽¹⁾. A avaliação sugere que a intensidade é de grande importância para dimensioná-la, embora esse não seja o caso ^(6, 10). A intensidade pode ser influenciada pelo significado que ela tem para o paciente, sua duração esperada, as expectativas, atitudes, crenças e ambientes que a envolvam ⁽¹⁰⁾. Raramente é causada por fatores psicológicos, mas não há como dissociar dos efeitos emocionais, como medo, ansiedade e depressão que podem piorar o prognóstico do paciente ⁽¹⁰⁾. O ideal seria que as escalas de classificação pudessem detectar mudanças e fatores relevantes para o paciente, e que quanto mais detalhes uma ferramenta tiver, mais sensível ela seria ^(10, 11). Dentre as escalas mais utilizadas, podemos citar a escala analógica visual (VAS), escala numérica de classificação (NRS) e escala de classificação verbal (VRS) ^(10, 11).

A VAS é apresentada como uma linha de 10 cm, ancorada por descritores verbais, geralmente 'sem dor' e 'pior dor imaginável'. Solicita-se que o paciente marque uma linha de 100 mm para indicar a intensidade da dor ⁽¹⁰⁾. A pontuação é medida desde a âncora zero até a marca do paciente. A utilização de uma escala milimetrada para medir a pontuação do paciente consegue fornecer diversos níveis de intensidade da dor ⁽¹⁰⁾. Pode ser administrado em papel ou eletronicamente ⁽¹⁰⁾. A orientação gráfica da VAS pode ter diferença quando utilizada horizontalmente ou verticalmente, os dados obtidos tanto pela VAS horizontal e vertical tendem a se relacionar bem; sua orientação gráfica deve ser adaptada de acordo com a tradição de leitura normal da população em que está sendo utilizada ⁽¹⁰⁾. Como resultado da sua aplicação, a sua principal desvantagem é a de que pacientes com comprometimento cognitivo têm uma menor probabilidade de relatar dor de forma acurada com seus parâmetros, tendo assim uma menor possibilidade de usar o VAS ^(6,10).

Figura 1 Escalas comuns de avaliação da dor



Fonte: Williamson A. Pain: a review of three commonly used pain rating scales¹⁰

A NRS é uma escala gráfica ou verbal de 11, 21 ou 101 pontos em que os pontos finais são os extremos de nenhuma dor e a pior dor que o indivíduo já sentiu ⁽¹⁰⁾. Quando apresentados graficamente, os números geralmente são colocados em caixas e a escala é referida como uma escala de 11 ou 21 pontos, dependendo do número de níveis de discriminação oferecidos ao paciente ^(6,10, 11).

Já a VRS consiste em uma lista de adjetivos utilizado para indicar intensidades crescentes de dor ^(10,11). As palavras mais utilizadas são: sem dor, dor leve, dor moderada, dor intensa, dor insuportável ou muito intensa ⁽¹⁰⁾. Para facilitar a gravação desses adjetivos, são atribuídos números ⁽¹⁰⁾. Esses números de classificação podem ter como resultado à compreensão errônea de que os intervalos entre cada descritor são iguais, mas esse não é o caso e pode ser uma fonte de erro ⁽¹⁰⁾. O VRS quando utiliza numeração, utiliza números ordinais, sendo frequentemente utilizado na prática clínica com pontuações de classificação que são usadas para facilitar o registro ^(10,11). Como resultado, sua grande desvantagem é a falta de sensibilidade, que pode levar a uma super ou subestimação das alterações da dor ^(6,10, 11).

Outra forma de avaliação para pacientes com acometimento crônico é solicitar que o mesmo quantifique a redução percentual da dor como um meio de comparar tratamentos ou monitorar o progresso ⁽¹⁰⁾. Alguns estudos utilizaram 50% de redução da dor como uma redução estatisticamente significativa, outros estudos definiram uma mudança clinicamente importante na dor como "muito melhorada" usando a Escala Global de Avaliação e relacionada a uma redução de 30% na dor ⁽¹⁰⁾. Nesta forma avaliativa conclui-se que é de extrema importância que os pacientes tenham acesso ao seu histórico de pontuação, sem ele é improvável que o paciente consiga colocar uma nova pontuação, com a precisão correta para análise da efetividade do tratamento ^(10, 11).

Acredita-se que o sucesso do tratamento da dor dependa da capacidade do indivíduo de utilizar as ferramentas mencionadas e interpreta-las de forma cuidadosa ⁽¹⁰⁾. Contudo vale ressaltar que os pacientes são capazes de passar informações mais detalhadas sobre sua dor durante anamnese e exame físico do que apenas através desses instrumentos ^(1,10). A implantação de protocolos para avaliação é importante, como também a documentação da história de dor, a presença de preditivos e a necessidade de analgésicos. A estratégia de controle deve ser desenvolvida junto ao paciente ⁽¹⁾. Os fatores que podem influenciar essa estratégia são: intensidade, condições clínicas associadas, risco-benefício das técnicas analgésicas disponíveis, preferências do paciente e suas experiências álgicas anteriores ou analgésicos ⁽¹⁾.

Dentre as linhas de tratamento, podemos dividi-las em medicamentosas ou não. Analgésicos podem ser eficazes no tratamento, como por exemplo a dipirona, que se demonstrou eficaz no tratamento de dores viscerais agudas, como por exemplo dor pós-operatória e cólica renal ⁽³⁾. O paracetamol também pode ser utilizado, por ser eficaz nas dores pós-operatórias, principalmente quando associado a AINES ⁽³⁾.

Em dores crônicas no geral, os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), como por exemplo o ibuprofeno, demonstrou-se tão ou mais eficaz do que paracetamol ⁽³⁾. Há evidências que afirmam grande alívio com doses de 200-400 mg/dia, no controle da dor pós-operatória ⁽³⁾. Contudo, pesquisas também apontam que a maioria dos indivíduos fazem uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) para o gerenciamento da dor crônica, principalmente no Brasil ⁽⁷⁾. Os riscos do uso crônico de AINEs são significativos, podem levar a gastrite, úlceras, com risco de complicações como sangramento gastrointestinal, dentre outros ⁽⁷⁾. Como resultado, essa classe medicamentosa não deve ser utilizada a longo prazo, nem prescrita de forma indiscriminada ⁽⁷⁾.

Os relaxantes musculares consistem em outra classe medicamentosa que pode trazer benefícios aos pacientes, contudo apenas por curto período, em casos de dor crônica agudizada ⁽³⁾. Efeitos adversos são frequentes, como sonolência e tontura, inviabilizando seu uso por longo prazo. Assim, o uso crônico é desaconselhado ⁽³⁾.

Outro erro frequentemente cometido é a prescrição de opioides de forma indiscriminada ^(3,12). Os opióides são fármacos analgésicos potentes e de boa eficácia no tratamento prolongado de pacientes com dor, principalmente em pacientes com dor oncológica, sendo superiores aos AINES ⁽³⁾. O tramadol é um opioide com boa eficácia, assim como a codeína para combater a dor crônica ⁽³⁾. Um estudo concluiu haver eficácia

significativa quando comparados ao placebo na dose diária que variou de 100-400 mg⁽³⁾. Opioides mais fortes como a morfina já possui eficácia reconhecida no tratamento das dores oncológicas, agudas ou crônicas agudizadas⁽³⁾. Contudo a terapia com opioide a longo prazo resultou em atraso na recuperação, dificuldade na melhora funcional ou até mesmo piora da dor por uma hiperalgesia⁽¹²⁾. A longo prazo pode acarretar riscos significativos, principalmente relacionados à dose, como sedação, depressão, constipação, diminuição da libido, acidentes de trânsito, alterações respiratórias com distúrbios do sono, dependência e até mesmo overdose^(3,12). Entretanto, muitos ainda veem os opióides como uma alternativa benéfica e até mesma essencial no tratamento da dor crônica, subestimando seus efeitos^(3,12). Nestes casos é essencial determinar até que ponto os benefícios percebidos superam os efeitos negativos da utilização desta linha de tratamento, uma vez que deveria ser um dos últimos recursos, apenas quando outras terapias medicamentosas e não medicamentosas falharem, como por exemplo pacientes em cuidados paliativos⁽¹²⁾.

Outra proposta seria que quando os opióides fossem prescritos, os objetivos funcionais do tratamento sejam estabelecidos desde o início da terapia, com um plano de redução gradual posteriormente^(1,12). A redução abrupta da dose nesses pacientes pode levar ao agravamento da dor, insônia, disforia, uma síndrome de abstinência prolongada e até suicídio associado a abstinência⁽¹²⁾. Pacientes nos quais as doses são reduzidas muito rapidamente podem procurar fontes alternativas para aliviar os sintomas de abstinência, como por exemplo, análogos de fentanil, que são drogas altamente potentes⁽¹²⁾. Assim é necessário o alerta de que a redução rápida pode ser fatal⁽¹²⁾.

O uso de corticosteróides por via oral ou injetável têm sido uma opção terapêutica para redução de dor crônica, principalmente com acometimento articular⁽¹³⁾. No entanto, o benefício tende a ser de curta duração, com uma associação de pequena a moderada melhora na função após 6 semanas da injeção, mas sem melhora para além deste período⁽¹³⁾. Além disso, as injeções intra-articulares são limitadas também pela necessidade de um grau de capacidade técnica para executar⁽¹³⁾. Já as injeções intramusculares por sua vez, exigem menor formação e também demonstraram bons resultados⁽¹³⁾.

Foi apontado que alguns pacientes com dor crônica sofrem de depressão, estabelecendo uma relação entre as duas patologias, o que poderia piorar ainda mais o prognóstico do paciente⁽³⁾. Assim, é relevante identificar que pacientes podem se beneficiar com o uso de antidepressivos⁽³⁾.

Além do tratamento medicamentoso, algumas formas alternativas de tratamento têm se demonstrado eficazes, como por exemplo a fisioterapia ⁽¹⁾. No Brasil, uma atitude frequente de profissionais da área da saúde é a prescrição de sessões limitadas de fisioterapia de maneira pouco individualizada, quase que padronizada ⁽¹⁾. Como resultado, os gastos com terapia de reabilitação estão cada vez mais exorbitantes, visto que após a não resolução do quadro com as tentativas quase que “padronizadas”, outros métodos são avaliados ^(1,9). Contudo se antes o paciente fosse analisado de acordo com suas características específicas e do seu diagnóstico, as chances de eficácia ou ao menos de uma melhora significativa poderia ser muito maior ainda com a estratégia inicial, resultando em menos gastos ^(1, 9).

Assim como a fisioterapia, outra alternativa de tratamento é a acupuntura ⁽¹⁴⁾. São diversas as teorias para explicar a analgesia obtida através da acupuntura ⁽¹⁴⁾. A teoria de Mackenzie alega que a estimulação sensorial por agulha causa alterações funcionais aos músculos, vasos e ligamentos inervados pelo mesmo mielótomo ⁽¹⁴⁾. A estimulação de áreas cutâneas pode influenciar funcionalmente órgãos, por estarem conectados pelo mesmo neurótomo ⁽¹⁴⁾. Alguns estudos demonstram que a acupuntura estimula a liberação de endorfinas e encefalinas, o que leva a uma resposta moduladora da dor, resultando em analgesia ⁽¹⁴⁾. Outros estudos demonstram que a acupuntura pode bloquear a aferência dolorosa por dois mecanismos: o primeiro por inibição da atividade de neurônios transmissores da dor em nível medular; o segundo por inibição da aferência nociceptiva por meio da ativação de sistemas supressores de dor segmentares e suprassegmentares ⁽¹⁴⁾. Os resultados desta técnica têm sido observados não apenas por relatos dos pacientes, como também através de exames de imagens, que foram capazes de evidenciar, aumento do fluxo cerebral após a estimulação com dérmica com agulha ⁽¹⁴⁾. Assim, a aplicação desta técnica alternativa de analgesia pode ser considerada para muitos pacientes portadores de dor crônica, de forma isolada ou associada a medicação ⁽¹⁴⁾.

Outra forma alternativa ainda em estudo para o manejo da dor crônica é a regulação da microbiota intestinal ⁽⁵⁾. O eixo intestino-cérebro compreende múltiplos órgãos, incluindo cérebro, glândulas, intestino, células imunes ⁽⁵⁾. A microbiota intestinal é considerada um fator essencial capaz de modificar o funcionamento deste eixo, ao se comunicar bidirecionalmente para manter a homeostase ⁽⁵⁾. Já se sabe que a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na dor visceral ou abdominal, mas recentemente foram reconhecidos seus papéis em outros tipos de dor crônica, como dor

inflamatória, dor neuropática, dor de cabeça e até mesmo a tolerância a opioides ⁽⁵⁾. A microbiota intestinal pode regular a neuroinflamação envolvida na sensibilização central subjacente à dor crônica ⁽⁵⁾. Os tipos de células envolvidas na neuroinflamação regulada pela microbiota intestinal incluem células endoteliais, pericitos, microglia, astrócitos, células T e monócitos / macrófagos ⁽⁵⁾. Essas células secretam mediadores pró-inflamatórios para produzir neuroinflamação ⁽⁵⁾. Portanto, merece uma investigação mais aprofundada para determinar se a sensibilização central mediada por neuroinflamação subjacente à dor crônica pode ser regulada direta ou indiretamente pela microbiota intestinal, como uma forma alternativa de novos alvos de medicamentos para o alívio da dor ⁽⁵⁾.

Foi apontado que alguns pacientes demonstraram alívio do quadro com a prática regular de exercícios físicos ⁽³⁾.

É necessário esclarecer aos pacientes sobre o diagnóstico e as possibilidades terapêuticas com os seus respectivos êxitos ou malefícios ^(1,9,12). Enxergar o paciente de forma mais completa, ao invés de apenas tratar uma queixa principal e esperar que outros distúrbios sejam resolvidos ⁽¹⁵⁾. Essa estratégia pode ser capaz de reduzir a utilização da polifarmácia, visando a restituição da confiança do paciente de viver sem dor; assim minimizando o medo, que é uma barreira à recuperação da dor crônica, independentemente da causa ou da forma de tratamento aplicada ^(9, 12).

A informação ao ser passada pelo paciente deve ser clara, transmitida verbalmente ou até mesmo por escrito através de materiais educativos, que podem incluir folhetos ou manuais a vídeos educativos ^(1,15). Se os materiais audiovisuais e impressos forem criados em outras línguas, podem ser compartilhados entre os países e, dessa forma, vir a ser instrumentos eficazes para facilitar o processo de educação e também facilitar a escolha para o tratamento da dor ⁽¹⁾.

Como exemplo desta conduta, há o Acute Pain Service (APS), que consiste em um serviço criado para o desenvolvimento de diretrizes para tratamento da dor ⁽¹⁾. Este assume a responsabilidade pelo tratamento da dor no pós-operatório, treinamento dos profissionais de saúde, desenvolvimento de diretrizes e processos para a documentação da dor, material educativo e informativo para os pacientes, como critérios de desempenho para a avaliação, bem como pela elaboração de auditorias ⁽¹⁾. Foi elaborado com o intuito de proporcionar o tratamento ideal da dor para cada paciente, independente da faixa etária, cirúrgicos e/ ou ambulatoriais ⁽¹⁾. Este serviço visa fazer revisões periódicas das políticas e práticas de tratamento da dor ⁽¹⁾. É liderado por

anestesiologistas com experiência nas fases de controle da dor no pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório ⁽¹⁾.

Como resultado, os pacientes portadores de dor crônica demonstraram maior satisfação com seu tratamento quando o médico está envolvido no seu tratamento, nas suas patologias associadas e no impacto que a comorbidade o traz ^(1,15). Ao oferecer opções de tratamento mais proativas, passar mais tempo aconselhando seus pacientes sobre os possíveis tratamentos e sobre o que se pode esperar ser diante da patologia atual, pode trazer grande impacto para a vida do paciente ⁽¹⁵⁾. Quanto mais os pacientes compreendem e são orientados sobre sua saúde atual, mais autonomia sobre sua doença eles alcançam ⁽¹⁵⁾.

CONCLUSÃO

Apesar das mais diversas orientações sobre a forma de abordagem, tratamento e recomendações nacionais e internacionais existentes, a dor consiste em um desafio tanto aos profissionais de saúde quanto aos pacientes.

Neste trabalho as escalas de classificação da dor foram abordadas, mas a utilização desses instrumentos requer um bom conhecimento e exige uma racionalidade na aplicação para minimizar a margem de falhas. Como uma forma de aperfeiçoá-las é sugerido que as mesmas apresentem facilidade na compreensão e mais critérios de avaliação, visando maior acurácia desta manifestação subjetiva, que é a dor.

Outro ponto seria a inserção dessa temática nas escolas médicas sendo extensiva às demais graduações da área de saúde, com intuito de instrumentalizar e amplificar o conhecimento dos profissionais envolvidos no manejo algico. Assim como hospitais e clínicas poderiam desenvolver diretrizes e protocolos específicos para controle da dor.

REFERÊNCIAS

1. Garcia JBS, Bonill P, Kraychete DC, Flores FC, Valtolina EDP, Guerrero C . Optimizing post-operative pain management in Latin America. Brazilian Journal of Anesthesiology. Volume 67, Issue 4, July–August 2017, Pages 395-403
2. Barata P, Santos F, Mesquita G, Cardoso A, Custodio MP, Alves M, Papoilas AL et al. Pain Intensity and Time to Death of Cancer Patients Referred to Palliative Care. Acta Med Port 2016 Nov;29(11):694-701
3. Anexo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria nº 1083, de 02 de outubro de 2012
4. Pereira DL, Meleiro HL, Correia IA, Fonseca S. Pain after major elective orthopedic surgery of the lower limb and type of anesthesia: does it matter? Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition) Volume 66, Issue 6, November–December 2016, Pages

628-636

5. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *British Journal of Anaesthesia*, 123 (5): 637e654 (2019).
6. Sallum AMC, Garcia DM, Sanches M. Acute and chronic pain: a narrative review of the literature. *Acta paul. enferm.* vol.25 no. spe1 São Paulo 2012.
7. Carvalho RC, Maglioni CB, Machado GB, Araújo JE, Silva JRT, Silva ML. Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil: a national internet-based survey study. *BrJP* vol.1 no.4 São Paulo Oct/Dec 2018
8. Vieira EBM, Garcia JBS, Silva AAM, Araújo RLTM, Jansen RCS, Bertrand ALX. Chronic pain, associated factors, and impact on daily life: are there differences between the sexes? *Cad. Saúde Pública* vol.28 no.8 Rio de Janeiro Aug. 2012
9. Feitosa ASA, Lopes JB, Bonfa E, Halpern, ASR. A prospective study predicting the outcome of chronic low back pain and physical therapy: the role of fear-avoidance beliefs and extraspinal pain. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. Volume 56, Issue 5, September–October 2016, Pages 384-390
10. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. 2005 Blackwell Publishing Ltd. *Journal of Clinical Nursing*, 14, 798–804.
11. Santos FC, Moraes NS, Pastore A, Cendoroglo MS Chronic pain in long-lived elderly: prevalence, characteristics, measurements and correlation with serum vitamin D level. *Rev. dor* vol.16 no.3 São Paulo July/Sept. 2015
12. Babu KM, Brent J, Juurlink DN. Prevention of Opioid Overdose. *N Engl J Med* 2019; 380:2246-2255
13. Ghouri A, Conaghan PG. Update on novel pharmacological therapies for osteoarthritis
14. Stival RSM, Cavaleiro PR, Stasiak CES, Galdino TD, Hoekstra BE, Schafranski MD. Acupuncture in fibromyalgia: a randomized, controlled study addressing the immediate pain response. *Revista Brasileira de Reumatologia*. Volume 54, Issue 6, November–December 2014, Pages 431-436
15. Martinez R, Reddy N, Mulligan EP, Hynan LS, Wells JMD. Sleep quality and nocturnal pain in patients with hip osteoarthritis. *Medicine*: October 2019 - Volume 98 - Issue 41 - p e17464

USO PATOLÓGICO DOS DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS

PATHOLOGICAL USE OF ELECTRONIC DEVICES: A SYSTEMATIC REVIEW.

Arthur de S Rocha¹; Marcos José R Argôlo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Vício em internet, Jogos online, Smartphones, Dependência, Distúrbio Psiquiátrico.
Keywords: Internet addiction, online games, Smartphones, Addiction, Psychiatric Disorder.

RESUMO

Introdução: O uso de dispositivos eletrônicos, hoje, é algo normativo na sociedade, seja para fins recreativos, sociais ou funcionais. Entretanto não só para esses fins esses dispositivos que permitem a conectividade estão sendo utilizados e cada vez mais é possível ver o aumento da dependência, gerando prejuízo da vida pessoal de muitas pessoas. Mesmo assim, existe uma lacuna de diagnóstico desse grupo, e, conseqüentemente, do seu manejo adequado e da sua prevenção. **Objetivo:** Avaliar as complicações existentes do uso abusivo das ferramentas eletrônicas de entretenimento, incluído smartphones, jogos online e internet. **Métodos:** Foram incluídos estudos acerca do assunto nos últimos 10 anos, através do Medline, usando como critério Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados, Metanálises e Revisões Sistemáticas produzidos na língua inglesa. Foram usadas como palavras chave: Vício em internet, Jogos online, Smartphones, Dependência, Distúrbio Psiquiátrico. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, dezesseis estudos fizeram parte revisão. **Discussão:** As características clínicas dos problemas comportamentais relacionados ao uso da Internet foram rotuladas de várias maneiras diferentes, incluindo transtorno de dependência da Internet, uso patológico da Internet, uso patológico específico ou generalizado da Internet e uso problemático da Internet. Apesar de não reconhecê-lo como um diagnóstico real, a Associação Americana de Psiquiatria (APA) indicou recentemente o Transtorno de Uso da Internet (TDI) como uma condição clínica que merece mais estudos, dentro desse mesmo universo incluem-se o uso de smartphones e o Transtorno de Jogos na internet. **Conclusões:** Certas medidas podem ser adotadas para melhor abordagem da temática, incluindo pesquisas com tempo de follow-up maior, a fim de se

¹ Acadêmico do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

² Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO.

analisar o impacto futuro desse vício, que é mais prevalente no extremo jovem da vida, na população e nos sistemas de saúde de modo geral. Além disso, é importante a estratificação do prejuízo gerado no cotidiano, bem como seus diversos subtipos, não sendo classificados todos como um grupo de doenças, mas de forma mais individualizada.

ABSTRACT

Background: The use of electronic devices today is normative in society, whether for recreational, social or functional purposes. However not only for these purposes these devices that allow connectivity are being used and it is possible to see the increased dependence, causing damage to the personal life of many people. Even so, there is a gap in the diagnosis of this group, and consequently of its proper management and prevention. **Objectives:** Assess existing complications of misuse of electronic entertainment tools, including smartphones, online games and the internet. **Methods:** Studies on the subject were included in the last 10 years, through MEDLINE, using as criteria the Randomized Controlled Clinical Trials, Meta-Analyzes and Systematic Reviews produced in the English language. The following keywords were used: Internet addiction, online games, Smartphones, Addiction, and Psychiatric Disorder. After applying the inclusion and exclusion criteria, sixteen studies were part of the review. **Discussion:** The clinical features of Internet-related behavioral problems have been labeled in several different ways, including Internet addiction disorder, pathological Internet use, specific or widespread pathological Internet use, and problematic Internet use. Despite not recognizing it as a real diagnosis, the American Psychiatric Association (APA) has recently indicated Internet Use Disorder (IUD) as a clinical condition that deserves further study, including the use of smartphones and Internet Game Disorder. **Conclusion:** Certain measures can be taken to better address the issue, including research with longer follow-up time, in order to analyze the future impact of this addiction, which is more prevalent in the young extreme of life, population and health systems in general. In addition, it is important to stratify the damage generated in daily life, as well as its various subtypes, not all being classified as a group of diseases, but more individually.

INTRODUÇÃO

O uso da mídia representa uma necessidade normativa de informação, comunicação, recreação e funcionalidade. Apesar dos muitos aspectos benéficos do uso

da Internet, o uso problemático da mesma aumentou muito, estando associado a menos atividade física e diversas consequências neurofisiológicas e psicossociais negativas em adolescentes. O uso intensivo pode potencialmente levar ao vício em adolescentes vulneráveis e é uma preocupação crescente de saúde pública com variabilidade nas taxas de prevalência.¹

Na última década, o número de usuários da Internet aumentou rapidamente em todo o mundo, o que chamou a atenção para a possibilidade de os usuários da Internet se tornarem viciados em tal ferramenta, sendo criado o primeiro critério de diagnóstico para o Transtorno de Dependência da Internet (TDI).² Mas o fundamento psicopatológico da TDI tem sido controverso. Primeiro foi proposto que o TDI seria essencialmente um distúrbio de controle de impulsos, semelhante a distúrbios alimentares, jogos patológicos e jogos tecnológicos genéricos e outros vícios. Em seguida foi argumentado que TDI seria um vício comportamental.^{2,3}

Foi proposto que a TDI fosse incluída no *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM) como diagnóstico oficial. No entanto essa inclusão da TDI no DSM-V não ocorreu. Nas últimas décadas, diferentes critérios para a TDI foram propostos e vários termos, como "uso patológico da Internet", "uso excessivo da Internet", "dependência da Internet", "uso problemático da Internet", "uso psicopatológico da Internet", "Dependência da Internet" e "uso compulsivo do computador" foram usados.² Apesar disso, o "Transtorno de Jogo na Internet (TJI)" - ou seja, o uso excessivo de jogos de computador on-line, levando ao comprometimento funcional e à angústia - foi incluído na Seção III do o DSM-V como uma "condição que requer mais estudos".³

A TDI pode levar a baixa concentração e baixo desempenho acadêmico, cefaleia, dor musculoesquelética e fadiga, além de comorbidades psiquiátricas, como transtornos de humor e ansiedade, personalidade disfuncional, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, impulsividade e altos níveis de agressividade.² Examinar os padrões epidemiológicos da TDI e suas associações com variáveis demográficas e clínicas pode ajudar a desenvolver estratégias diagnósticas, preventivas e de tratamento e alocar serviços de saúde apropriados para abordar o rápido problema emergente da TDI.³

OBJETIVO

Avaliar as complicações existentes do uso abusivo das ferramentas eletrônicas de entretenimento, incluído smartphones, jogos online e internet.

MÉTODOS

Foram incluídos na análise os mais relevantes estudos publicados originalmente na língua inglesa na base de dados MEDLINE (National Library of Medicine) até junho de 2019. Com o objetivo de selecionar os estudos de maior evidência científica, utilizamos para revisão bibliográfica, somente Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados, Ensaios Clínicos e Revisões Sistemáticas com e sem Metanálises. Para seleção dos artigos científicos foi realizada uma pesquisa no DeCS com intuito de buscar as palavras chaves, em seguida foi utilizado o MeSH para encontrar as variantes das palavras chave. Utilizando frase de pesquisa (Internet OR "Internet Addiction" OR Smartphone OR "mobile phone" OR "Electronic Devices" OR Internet OR "video game" OR "World Wide Web Cyberspace" OR "Internet abuse" OR "videogame" OR "computer games" OR "electronic games" OR "Online gambling" OR "Digital Game") AND (problematic OR Pathological OR Dependence OR "psychiatric disorders" OR "Behavior Disorders" OR "Mental Disorder" OR "addiction" OR "problematic use") foram levantados 9379 artigos.

Para melhor abrangência do tema foram selecionados apenas estudos diretamente relacionados ao título, realizados em humanos. Primeiramente foram analisados os títulos e em seguida seus resumos, sendo excluídos aqueles que não tinham relação direta com o objetivo da pesquisa. Em seguida foram analisados os artigos na íntegra, sendo excluídos os estudos que não possuíam seus métodos claros. Para elegibilidade dos artigos foi utilizado a escala PRISMA para auxiliar a seleção dos artigos escolhidos para fazerem parte dessa revisão.

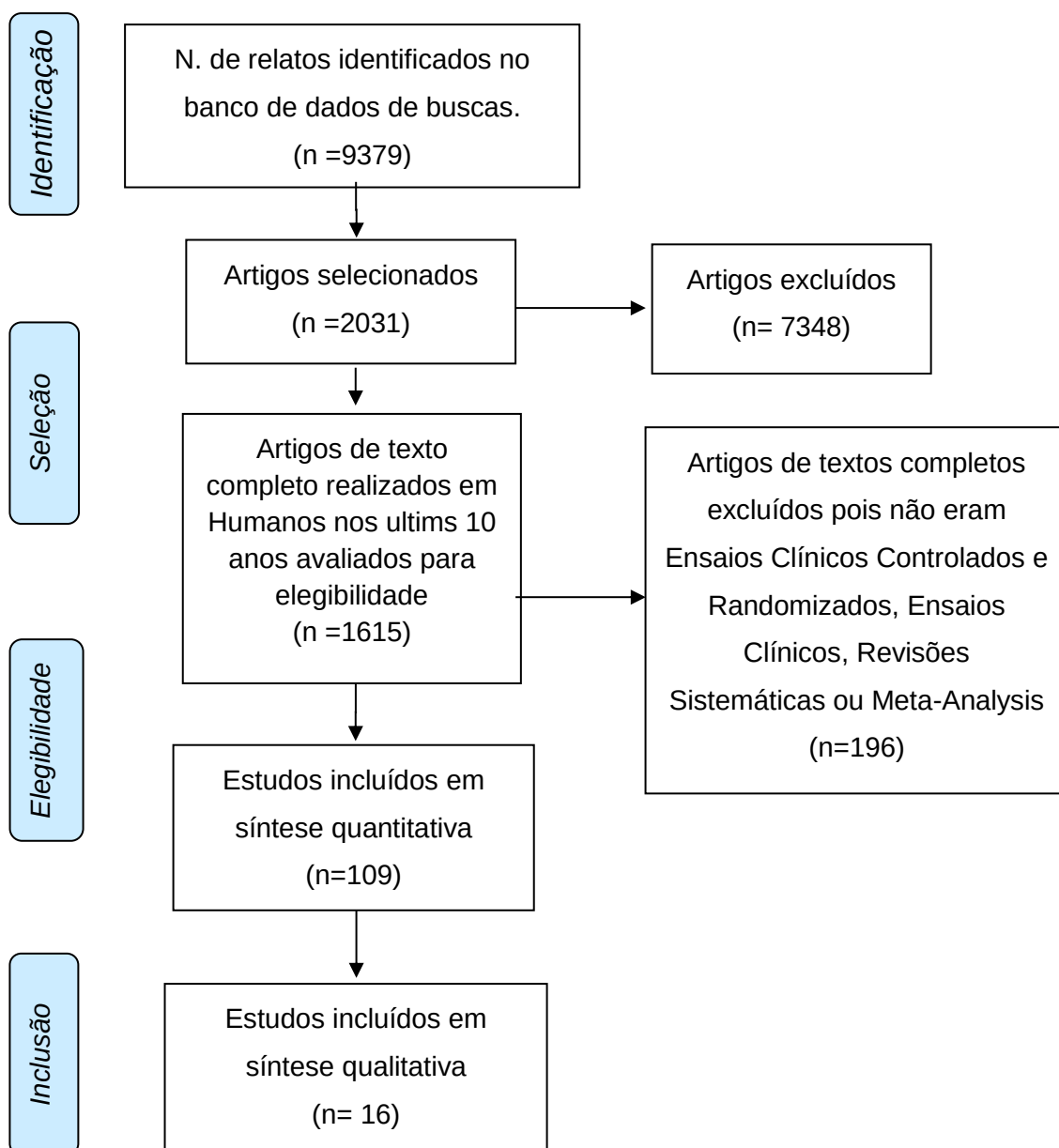


Figura 01: Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

RESULTADOS

Foram encontrados 637 estudos envolvendo distúrbios relacionados ao uso patológico da internet, celular e jogos online e apenas 66 Ensaio Clínicos Controlados e Randomizados, dos quais 8 foram selecionados para fazer parte dessa revisão sistemática. Os estudos analisados envolveram 61571 pacientes submetidos à pesquisas relacionadas à transtornos envolvendo vicio em internet, jogos e uso de aparelhos celulares e na análise dos estudos e respectivos resultados encontrou-se a seguinte relação:

Estudo	Variável	Amostra (N)	Resultado
Fuchs M, et al. 2018. ⁴	Análise de pacientes internados em centros psiquiátricos jovens infantis submetidos a teste psicológico de rotina, quanto a presença de TDI, utilizando a Escala Compulsiva de Uso da internet (CIUS). Comparando as taxas de TDI com grupo controle de uma amostra em escola e analisado taxa de comorbidades dos pacientes internados.	111	Comparado com a amostra escolar, o uso dependente da Internet foi 7,8 vezes maior e o uso problemático da Internet 3,3 vezes maior na amostra de adolescentes dos centros psiquiátricos. A TDI foi significativamente associada a padrões característicos de psicopatologia, como: suicídio, dificuldades em estabelecer identidade estável e consolidada e vitimização por pares
Ballarotto G, et al. 2018. ⁵	Avaliação do uso/abuso da internet correlacionando ao apego e dependência dos pais e seus perfis psicológicos.	1105	O apego dos adolescentes aos pais teve efeito significativo no uso da internet e que o risco psicopatológico dos adolescentes teve um efeito moderador na relação entre apego às mães.
Cimino S, et al. 2018. ⁶	Estudo longitudinal de doze anos verificou se e como as estratégias de regulação da emoção (auto focada) aos dois anos de idade eram preditivas da internalização / sintomas externalizantes, que por sua vez fomentaram o vício em Internet na adolescência.	142	Resultados confirmaram hipótese, demonstrando que a regulação emocional precoce afeta o funcionamento emocional-comportamental na meia-idade (8 anos de idade), o que, por sua vez, influencia o aparecimento do vício em internet na adolescência.
Matar BJ, et al. 2017. ⁷	Pesquisa composta por: a) questões sociodemográficas, acadêmicas, comportamentos de estilo de vida, tipo de personalidade e variáveis relacionadas ao uso de smartphones; b) Escala de 26 itens do Inventário de Dependência de Smartphone (SPAI); e c) Rastreadores de depressão e ansiedade (PHQ-2 e GAD-2), que constituem os dois itens principais do DSM-IV para transtorno depressivo maior e TAG, respectivamente.	688	35,9% sentiram-se cansados durante o dia devido ao uso noturno de smartphones, 38,1% reconheceram diminuição da qualidade do sono e 35,8% dormiram menos de quatro horas devido ao uso de smartphone mais de uma vez.
Li M, et al. 2017. ⁸	Este estudo examinou os efeitos mediadores de emoções positivas na relação entre apoio social e depressão entre adolescentes que sofrem de dependência de celulares.	1346	Houve correlação positiva significativa entre emoções positivas e apoio social, tanto o apoio social quanto as emoções positivas podem diminuir os níveis de depressão entre os adolescentes que sofrem de dependência de celulares
Li W, et al. 2017. ⁹	Avaliou Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement (MORE) como um tratamento para transtorno de jogo na Internet (TJI). Trinta adultos com TJI ou comportamento problemático de videogame foram randomizados para 8 semanas de MORE com base em grupo ou 8	30	Os participantes do MORE tiveram reduções significativamente maiores no número de critérios de TJI do DSM-V mostrando menor desejo por videogame e cognições desadaptativas associadas ao jogo do que os participantes do Grupo Controle,

	semanas de suporte em grupo de apoio. As medidas de resultado foram administradas no pré e pós-tratamento e 3 meses após a conclusão do tratamento, utilizando instrumentos de auto relato.		e os benefícios terapêuticos foram mantidos após três meses.
HeoJ,et al. 2014.¹⁰	Análise de pesquisa nacional Coreana realizada em 2009 Para identificar fatores associados ao uso viciante da Internet.	57857	Foram encontradas associações significativas entre o uso viciante da Internet e o nível escolar, educação dos pais, uso de álcool, uso de tabaco e uso de substâncias. As estudantes do sexo feminino nas escolas para meninas eram mais propensas a usar a Internet de maneira viciante do que aqueles em escolas com gênero misturados.
Guertler D, et al. 2014.¹¹	Este estudo tem como objetivo analisar as propriedades psicométricas e a validade da Escala Compulsiva de Uso da Internet (CIUS) e do Internet Addiction Test (IAT) e, segundo, determinar um limiar para o CIUS que corresponda ao ponto de corte do IAT para detectar o uso problemático da Internet.	292	Os resultados incluem que ambas as escalas foram internamente consistentes e tiveram validade convergente satisfatória. Entre todos os participantes, 25,3% foram classificados como usuários problemáticos da Internet com base no TAI com um ponto de corte ≥ 40 . A maior proporção de casos classificados congruentes resulta de um limite de CIUS ≥ 18 (sensibilidade 79,7%, especificidade 79,4%). No entanto, um ponto de corte mais alto (≥ 21) parece ser mais apropriado para a estimativa de prevalência do uso problemático da Internet.

DISCUSSÃO

Na última década, vários estudos, dependendo de diferentes referenciais teóricos, se concentraram no Vício da Internet (VI).^{1,3,6} A disponibilidade de novas mídias e o crescente número de jovens envolvidos em atividades on-line em todo o mundo trouxeram à tona a necessidade urgente de pesquisas para a individuação de suas possíveis consequências negativas e dos fatores que predizem o uso indevido da Web. As características clínicas dos problemas comportamentais relacionados ao uso da Internet foram rotuladas de várias maneiras diferentes, incluindo transtorno de dependência da Internet, uso patológico da Internet, uso patológico específico ou generalizado da Internet e uso problemático da Internet.^{2,6} Apesar de não reconhecê-lo como um diagnóstico real, a Associação Americana de Psiquiatria (APA) indicou recentemente o Transtorno de Uso da Internet (TDI) como uma condição clínica que merece mais estudos, na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, propondo-o como uma forma de transtorno de dependência, com

os seguintes critérios: (a) perda de controle sobre o comportamento, (b) conflito (interno e interpessoal), (c) preocupação com a Internet, (d) uso da Internet para modificar o humor e (e) sintomas de abstinência.⁶No caso de uso excessivo de jogos de vídeo, transtorno de jogos na Internet (TJI) já foi incluído na versão mais recente do DSM.^{12,13}

Atualmente, estima-se que o VI afete 1,5 a 8,2% da população em geral nos Estados Unidos e na Europa. A prevalência de VI aumentou rapidamente no leste da Ásia. As taxas de VI foram de 10,7% para adolescentes na Coreia e aproximadamente 10% dos adolescentes relataram uma tendência ou diagnóstico atual de VI na China.¹³OVI tem sido cada vez mais reconhecido como um grave distúrbio mental, que pode resultar em um conjunto de sintomas cognitivos e comportamentais, incluindo perda progressiva de habilidades de gerenciamento de tempo, habilidades interpessoais, saúde, uso compulsivo da Internet, tolerância e sintomas de abstinência. Além disso, pode causar sofrimento e distúrbios psicológicos, como ansiedade social, depressão, ansiedade e baixa auto-estima.^{2,13}

O grupo de trabalho de Transtornos por Uso de Substâncias DSM-5 da APA encontrou menos evidências para apoiar a inclusão do vício em Internet de maneira mais geral e adverte que, até que dados mais sistemáticos sejam coletados, jogos e outros usos excessivos da Internet devem ser considerados separadamente. Para entender melhor uma condição específica, limitar a heterogeneidade é conveniente, especialmente nos estágios iniciais. A Internet pode ser usada para muitos propósitos, mas um número crescente de estudos demonstra que os videogames são uma forma distinta de uso excessivo da Internet e associados a danos únicos.¹²

Ademais, alguns usos excessivos da Internet parecem representar etiologias diferentes e expressões. Por exemplo, jogos problemáticos usando a Internet provavelmente são melhor representados como um distúrbio do jogo do que um vício na Internet, que pode incluir usos que variam de redes sociais excessivas a exibição de pornografia. Além disso, o TJI e o vício em Internet mais definido globalmente estão associados a diferentes fatores de risco; mais notavelmente, o gênero masculino é um fator de risco muito mais forte para TJI do que para o vício em Internet em geral. É importante ressaltar que, em estudos que comparam diferentes tipos de comportamentos on-line, o jogo é consistentemente a atividade mais fortemente associada ao uso compulsivo ou problemático. Assim, a literatura sugere que a dependência de TJI e Internet pode representar problemas distintos e, por sua vez, pode exigir diferentes abordagens de tratamento.¹²

Além do TJI e do VI ainda permeia o mesmo universo o uso inadvertido dos smartphones que consiste em um telefone celular que executa muitas das funções de um computador, normalmente com uma interface touchscreen, acesso à Internet e um sistema operacional capaz de executar aplicativos baixados. Esses recursos tornaram o uso e a propriedade do smartphone um fenômeno social predominante. Essas mudanças tecnológicas levaram a uma revisão na própria definição de vício, pois não se refere apenas ao abuso de drogas ou substâncias, mas agora também inclui vícios comportamentais, como jogos de azar, jogos na Internet ou até uso excessivo de smartphones.⁷

Ainda é preciso ressaltar que várias influências familiares, como a relação pai-filho, restrição e monitoramento dos pais sobre o uso da mídia e o estado civil e socioeconômico dos pais, podem afetar a probabilidade de um adolescente se tornar um jogador problemático.^{4,14} Schneider LA, et al; 2017 examinou a associação entre o uso de mídia eletrônica dos adolescentes e o funcionamento da família, com grande parte deste trabalho extraído de populações do Leste Asiático, ainda relatou que jovens taiwaneses de famílias com relacionamentos funcionais mais altos tinham níveis muito mais baixos de problemas com jogos. Os autores sugeriram que o funcionamento da família pode ser protetor contra problemas nos jogos, porque membros da família mais diligentes tendem a desviar a atenção do adolescente dos jogos e para outras atividades.¹⁴

Durante a adolescência, ocorrem numerosas mudanças, as habilidades funcionais de autorregulação que ainda são relativamente imaturas: estudos recentes sobre o desenvolvimento cerebral de adolescentes destacaram que experiências de ativação de emoções (incluindo o uso excessivo ou inadequado da Internet) podem interferir em modificações significativas do cérebro, regiões e sistemas, como o córtex pré-frontal e o sistema límbico. Essas áreas desempenham um papel fundamental na regulação das emoções e na avaliação do risco e podem ser responsáveis pela tendência geral dos adolescentes a correr riscos e impulsividade. Portanto, pode explicar também a vulnerabilidade dos adolescentes ao uso excessivo da Internet, principalmente com a falta de estratégias de autorregulação e quando os pais não conseguem oferecer uma regulamentação externa aos filhos.⁴

Ainda sobre o papel da família no desenvolvimento do vício existe a teoria do apego que oferece um modelo válido para entender o papel protetor ou arriscado desempenhado pelo relacionamento com os pais no desenvolvimento do comportamento

on-line viciante dos adolescentes. De acordo com Ballarotto G, et al. 2018, as percepções dos adolescentes quanto ao apego aos pais refletem sua proximidade emocional e apoio das figuras de apego, em termos de envolvimento, confiança na acessibilidade e capacidade de resposta deles, calor e carinho. Em particular, nessa perspectiva, o uso problemático da Internet pode ser considerado uma estratégia desadaptativa usada pelo adolescente para lidar com emoções negativas associadas a situações nas quais o sistema de apego é ativado para reduzir o sofrimento que isso produz neles. Assim, eles podem gastar tempo excessivo na Internet para evitar o sofrimento emocional resultante de situações de apego ou se engajar em atividades gratificantes online para substituir experiências adversas de relacionamento.⁴

Algumas tentativas foram feitas para explicar o vício em Internet apelando para perspectivas intrapessoais ou interpessoais: a perspectiva intrapessoal enfoca as características internas do indivíduo, como temperamento, autoestima, emoções negativas, enquanto a perspectiva interpessoal enfatiza o apoio social, os pares e as relações entre pais e filhos. Koo JH, et al, 2014; assumiu que cognições desadaptativas (por exemplo, ruminação, insegurança e autoavaliação negativa) desempenham um papel central no uso patológico da Internet. Também houve um foco nas características intrapessoais (por exemplo, vulnerabilidade) como fatores do vício em Internet. Por exemplo, vários estudos argumentaram que pessoas que experimentam baixa autoestima ou problemas de identidade podem se viciar na Internet porque a utilizam como meio de compensar déficits nessas áreas.¹⁵

A Internet é uma ferramenta essencial na educação e recreação moderna, mas determinar o limite ideal de uso é paradoxal e um conceito geral (navegação, vários tipos de recreação e interação social) precisa de mais especificações. Isso pode ser mais fácil de obter nos jogos, mas é substancialmente mais difícil para o uso geral da Internet, pois faz parte integrante da vida cotidiana dos adolescentes. A redução do tempo na Internet como resultado de estudos de prevenção tem uma suposição inerente de que o uso da Internet é negativo. No entanto, ao contrário do vício em substâncias, muitos efeitos benéficos foram evidenciados para o uso da Internet e jogos. Portanto, o que precisa ser abordado é determinar exatamente o que deve ser limitado ao projetar uma intervenção sobre o VI e TJI. A abstinência completa não é proposta como uma solução viável para qualquer intervenção, mas, além de fatores contextuais na vida adolescente, foram examinados fatores motivacionais e de redução de danos (*ou seja*, educação, troca de atenção e dissuasão) para reduzir o tempo de jogo e os níveis de dependência.¹

Os resultados dessa análise podem promover uma melhor compreensão das características da dependência da Internet e podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias eficazes de tratamento. Existem diferentes subtipos de dependência da Internet. As diferenças na força das associações de acordo com a idade ou o subtipo de dependência da Internet terão implicações para a compreensão da idade específica (por exemplo, crianças versus adolescentes versus adultos) ou média específica (por exemplo, dependência geral da Internet versus dependência de jogos na Internet) correlatos de dependência da Internet. Uma maior compreensão dessas variáveis permitirá que as intervenções sejam adaptadas às necessidades de uma população específica, e cada variável desse grande grupo de transtornos ligados ao acesso irrestrito e intensivo às demais formas tecnológicas, será tratada de forma independente e de forma mais eficaz.¹⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise dos diversos estudos expostos nessa revisão fica evidente a importância de se elaborar melhor maneiras mais fidedignas de diagnóstico para problemas relacionados ao uso abusivo da internet, dos jogos online ou dos smartphones. Além disso, como já exposto, fica claro que não só uma forma de diagnóstico é preciso, mas também uma forma de estratificação do nível de dependência de tais veículos de acordo com os parâmetros afetados no cotidiano de tal pessoa.

Mais do que buscar uma parte do DSM em que esses transtornos possam se encaixar, é necessário analisar os benefícios que tais meios podem proporcionar a todos, para que no futuro terapias que visam negatizar a dependência desses meios, encontrem o equilíbrio entre a necessidade e a dependência, visto que na atualidade, acreditar que um indivíduo possa cessar de vez seu uso de meios tecnológicos, parece ser algo fora da realidade, já que apesar do risco de desenvolvimento desses transtornos, os benefícios são inegáveis.

Mais estudos são necessários para conseguir chegar a um consenso da origem do vício, e, além disso, é necessário a avaliação de um maior follow-up, visto que a maior parte dos estudos foram realizados em crianças e adolescentes. É primordial analisar o desenvolvimento desse grupo no futuro, para que seja comprovado ou não que o vício ou a relação com esses aparelhos digitais perpetuam até a senescência ou se existe algum período de transição do vício ou cessação do mesmo, bem como analisar se a longo prazo, o uso excessivo da tecnologia levaria a danos psicossociais mais graves do que os já observados hoje em dia.

CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflitos de interesse observados ao longo desse trabalho, visto que houve apenas o objetivo de estudar o contexto geral de problemas desenvolvidos pelo uso abusivo das tecnologias atuais.

REFERÊNCIAS

1. Throubala MA, Griffiths MD, Rennoldson, et al. School-based Prevention for Adolescent Internet Addiction: Prevention is the Key. A Systematic Literature Review. *CurrNeuropharmacol* 2019; 17: 507- 25.
2. Fuchs M, Riedl D, Bock A, et al. Pathological Internet Use: An Important Comorbidity in Child and Adolescent Psychiatry: Prevalence and Correlation Patterns in a Naturalistic Sample of Adolescent Inpatients. *Biomed Res Int*. 2018; 1 -10.
3. Li L , Xu DD , Chai JX, et al, Prevalence of Internet addiction disorder in Chinese university students: A comprehensive meta-analysis of observational studies. *J BehavAddict* 2018; 7: 6010-23.
4. Fuchs M , Riedl D , Bock A. Pathological Internet Use-An Important Comorbidity in Child and Adolescent Psychiatry: Prevalence and Correlation Patterns in a Naturalistic Sample of Adolescent Inpatient. *Biomed Res Int* 2018; 2018:1-10.
5. Ballarotto G, Volpi B, Marzilli E. Adolescent Internet Abuse: A Study on the Role of Attachment to Parents and Peers in a Large Community Sample. *Biomed Res Int*. 2018
6. Cimino S, Cerniglia L. A Longitudinal Study for the Empirical Validation of an Etiopathogenetic Model of Internet Addiction in Adolescence Based on Early Emotion Regulation. *Biomed Res Int* 2018: 1- 8.
7. Matar BJ, Jaalouk D. Depression, anxiety, and smartphone addiction in university students- A cross sectional study. *PLoSOne* 2017; 12: 1- 14.
8. Li M, Jiang X, Ren Y. Mediator Effects of Positive Emotions on Social Support and Depression among Adolescents Suffering from Mobile Phone Addiction. *PsychiatrDanub* 2017; 29: 207-13.
9. Li W, Garland EL, McGovern P. Mindfulness-oriented recovery enhancement for internet gaming disorder in U.S. adults: A stage I randomized controlled trial. *PsycholAddictBehav* 2017; 31:393 – 402.
10. Heo J, Oh J, Subramanian SV, et al. Addictive internet use among Korean adolescents: a national survey. *PLoSOne*. 2014 ;9:1-8.
11. Guertler D, Rumpf HJ, Bischof A, et al. Assessment of problematic internet use by the Compulsive Internet Use Scale and the Internet Addiction Test: a sample of problematic and pathological gamblers. *EurAddict Res*. 2014; 20:75-81.
12. Zajac K, Ginley MK, Chang R, et al. Treatments for Internet Gaming Disorder and Internet Addiction: A Systematic Review. *PsycholAddictBehav*. 2017; 31:979-94.
13. Liu J, Nie J, Wang Y. Effects of Group Counseling Programs, Cognitive Behavioral Therapy, and Sports Intervention on Internet Addiction in East Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1470-85.
14. Schneider LA, King DL, Delfabbro PH. Family factors in adolescent problematic Internet gaming: A systematic review. *J BehavAddict*. 2017; 6: 321-33.

15. KooJH , Kwon JH.Risk and Protective Factors of Internet Addiction: A Meta-Analysis of Empirical Studies in Korea. YonseiMed J 2014; 55: 1691-711
16. Thomée S, Mobile Phone Use and Mental Health. A Review of the Research That Takes a Psychological Perspective on Exposure. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15: 2692.

PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA

PREVENTION OF SYPHILIS.

Victor Q. A. Morais¹; Claudia Cristina D. G. Marques²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: sífilis congênita; diagnóstico; epidemiologia; etiologia

Keywords: Syphilis Congenital; diagnosis; epidemiology; etiology

RESUMO

Introdução: A proposição aborda a Sífilis, que é uma doença infecciosa de origem bacteriana, tendo o *Treponema pallidum* como o agente etiológico. Além disso, pode ser transmitida via sexual ou vertical. **Objetivo:** O estudo tem como objetivo, mostrar as formas de prevenção e redução da incidência da sífilis congênita. **Métodos:** Foram selecionados artigos das bases de dados, Pubmed. **Discussão:** Pode-se observar, que medidas adotadas no rastreio da sífilis durante o período de pré-natal é de extrema importância para a redução da taxa de sífilis congênita, haja vista quanto mais precoce ocorrer esse rastreio durante o período de pré-natal da gestante, maiores a chance de intervenção da doença na gestante e consequentemente, menor chance da transmissão vertical. **Conclusão:** Com o estudo, foi possível concluir a importância da realização do pré-natal no período gestacional, desde a primeira consulta até o final do terceiro trimestre, na redução de casos de sífilis congênita.

ABSTRACT

Background: The study addresses syphilis, which is an infectious disease of bacterial origin, with *Treponema pallidum* as the etiological agent. In addition, it can be transmitted sexually or vertically. **Objectives:** The objective of this study is to show ways to prevent and reduce the incidence of congenital syphilis. **Methods:** We selected articles from the, PubMed databases. **Discussion:** It can be observed that measures adopted in the screening of syphilis during the pre-natal period are extremely important for reducing the rate of congenital syphilis. Thus, the earlier this screening occurs during the prenatal period of the pregnant woman, the greater the chance of disease intervention in the pregnant woman and, consequently, the lower the chance of vertical transmission. **Conclusion:** With the study, it was possible to conclude the importance of prenatal care in the gestational period, from the first consultation until the end of the third trimester, in

¹ Interno do curso de graduação de medicina do UNIFESO: morais92@hotmail.com;

² Professora do Curso de Medicina do UNIFESO

the reduction of cases of congenital syphilis.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infecciosa de origem bacteriana tendo como agente causador o *Treponema pallidum*. Além disso, tem como vias de transmissão, a via sexual e vertical, logo pode-se verificar que os principais fatores de risco são relações sexuais desprotegidas e a falta de tratamento em pacientes infectadas. A transmissão para o feto pode ocorrer em qualquer estágio da infecção materna, mas é mais provável durante a sífilis primária e secundária, com taxas de transmissão de até 100% nesses estágios. Outrossim, caso não tratada durante o período gestacional, a sífilis pode gerar aborto espontâneo, morte prematura infantil e óbito fetal¹.

A sífilis congênita é uma enfermidade de notificação compulsória para destinação de vigilância epidemiológica através da portaria 542 de 22 de dezembro de 1986. Essa doença é provocada através da transmissão vertical, da gestante contaminada para o feto². A transmissão do *T. pallidum* pode ocorrer em qualquer fase gestacional em a mulher se encontre, porém é mais comum no primeiro trimestre da gestação no qual o fluxo placentário está mais ativo^{1,2}. A contaminação do feto pela transmissão vertical tem maior probabilidade na sífilis primária que varia entre 70-100% dos casos, pois há um maior número de *T. pallidum* no sangue². A possibilidade de contaminação do feto decresce com a evolução da doença na mãe, na sífilis secundária a probabilidade cai para 40% e na fase latente é de 10%. Na Sífilis Congênita o quadro clínico da SC é dividido em precoce e tardia^{1,2,11}. Na fase precoce é caracterizada com o surgimento de sintomas até dois anos após o nascimento, sendo assim, a mãe e a criança devem ser investigadas por meio de uma avaliação epidemiológica, clínica e laboratorial criteriosa^{1,2}.

Após a invasão do agente etiológico, as espiroquetas se aderem às células do hospedeiro facilitando a colonização da bactéria nos tecidos e órgãos do indivíduo. Esta técnica é mediada pelas adesinas, que são complexos proteicos que estão na superfície do patógeno que se ligam a receptores de superfície da célula do hospedeiro, proporcionando a fixação das espiroquetas nas células do hospedeiro. Neste período, a motilidade e a produção de enzima metaloproteinase-1, que induz a quebra do colágeno, favorecem a sobrevivência da bactéria^{2,3}. Posteriormente a infecção o *T. pallidum* pode ocasionar lesão placentária, imaturidade dos vilos, vilite, perivilite, endoarterite e perivascularite dos vilos e veias do cordão umbilical, aborto, restrição do crescimento uterino, afetar múltiplos órgãos como fígado, ossos, pele, sistema nervoso, pâncreas e

pulmões, pseudoparalisia dos membros, adenomegalia generalizada, ou produzir um quadro assintomático⁴. A virulência do patógeno é modulada pela resposta imune da mãe e a patogenicidade da bactéria é variável de acordo com o ambiente, estado nutricional, entre outros⁴.

A sífilis congênita tardia manifesta-se após os dois primeiros anos de vida, assim como a sífilis precoce deve ter uma avaliação cautelosa tanto da mãe quanto da criança. As características básicas desta fase são: tibia em “Lâmina de Sabre”, como demonstrado na figura 4, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”⁴.

OBJETIVOS

Analisar a relação entre a assistência prestada no pré-natal e a incidência de casos de sífilis congênita.

MÉTODOS

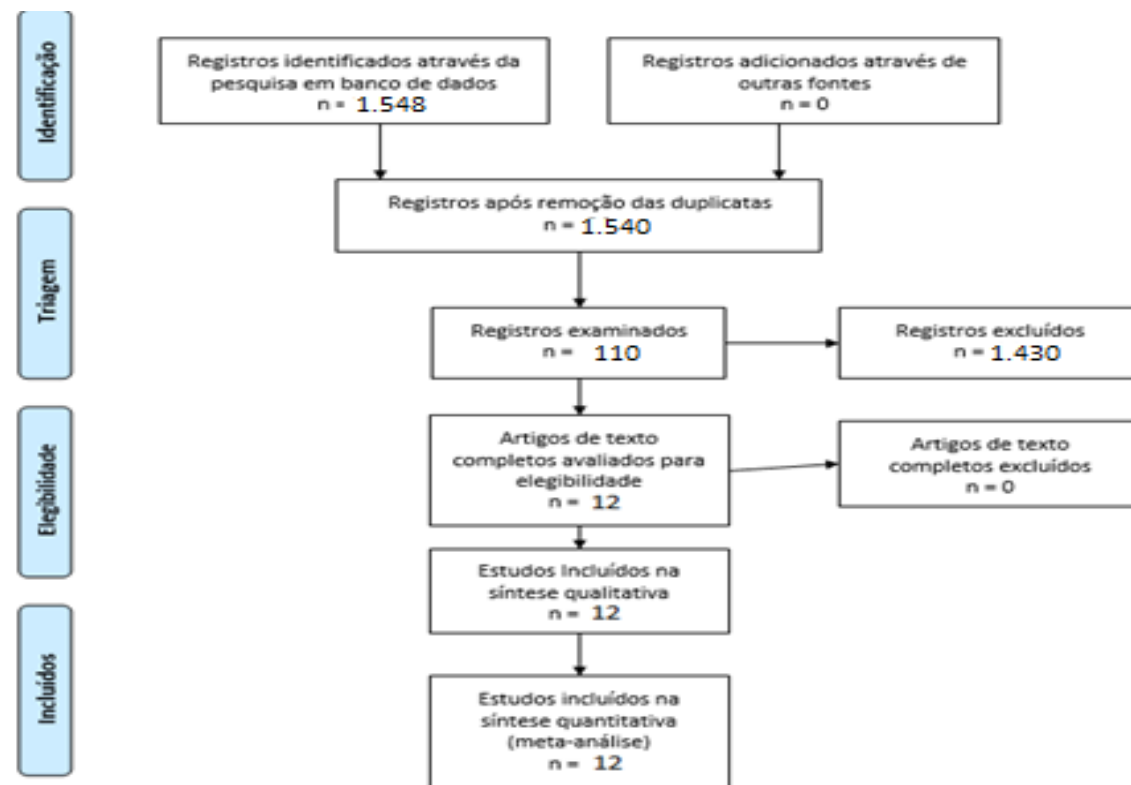
A pesquisa foi de abordagem metodológica qualitativa, uma vez que busca analisar a relação entre a assistência prestada no pré-natal e a incidência de casos de sífilis congênita.

Conforme Leopardi (2002), na pesquisa qualitativa não se usa medidas precisas, e não está focalizada em contar o número de vezes que esta variável aparece, mas o que ela representa. Sendo assim, o foco da pesquisa é analisar a relação entre a assistência prestada no pré-natal e a incidência de casos de sífilis congênita.

Com o intuito dos objetivos propostos, foi elaborado um estudo de abordagem qualitativa, de caráter descritivo e explicativo, por meio da revisão integrativa da literatura (RIL) sobre publicações nacionais e internacionais em periódicos de representatividade na área médica, indexados ao banco de dados virtual, dentro do período de tempo delimitado para esta pesquisa, período de 2014 a 2019, com análise dos descritores: Sífilis Congênita (*Syphilis Congenital*); Diagnóstico (*Diagnosis*); Epidemiologia (*Epidemiology*). Após utilizar os filtros dos artigos publicados nos últimos cinco anos e artigos completos. Desses, restaram 110 artigos, nos quais foram selecionados 12 artigos, de acordo com o objetivo proposto no trabalho. Os artigos que não se encaixavam na proposta do projeto foram descartados, restringindo ainda mais o número de artigos, estes sendo usados em sua integralidade para a elaboração do presente trabalho.

A revisão integrativa da literatura é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados diferentes referências sobre o tema. Inclui a análise e a apreciação crítica de

pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e para melhoria da prática. Além disso, possibilita um resumo das evidências relacionadas, e a verificação do estado de conhecimento sobre determinado tema, observando lacunas e necessidades de pesquisas, estudos e investigações futuras sobre o assunto⁵.



DISCUSSÃO

Foi realizado um estudo em Nova York, nos Estados Unidos da América, em que foram analisados os casos de sífilis em mulheres grávidas durante o período entre 2010 a 2016 na cidade de Nova York. Em aproximadamente um terço dos casos de sífilis congênita, o principal fator contribuinte foi o início tardio do pré-natal; A falta de cobertura de cuidados de saúde foi frequentemente citada pelos pacientes como uma barreira para a procura de cuidados. Em toda a cidade, em 2015, 83,2% das novas mães iniciaram o pré-natal durante o primeiro trimestre.¹

Durante 2013-2017, as taxas nacionais de sífilis congênita aumentaram de 9,2 para 23,3 casos por 100.000 nascidos vivos², coincidindo com o aumento das taxas de sífilis primária e secundária entre mulheres em idade reprodutiva³. Na cidade de Nova York (NYC), os casos de sífilis primária e secundária entre mulheres de 15 a 44 anos aumentaram 147% durante 2015-2016. Para avaliar as medidas para prevenir a sífilis congênita, o Departamento de Saúde e Higiene Mental de Nova York (DOHMH) revisou os dados de casos de sífilis congênita relatados durante 2010-2016.¹

Durante esse período, 578 casos de sífilis em mulheres grávidas com idade entre 15 e 44 anos foram reportados ao DOHMH; um caso de sífilis congênito foi evitado ou não ocorreu em 510 (88,2%) dessas gestações e, em 68, ocorreu um caso de sífilis congênita (oito casos por 100.000 nascidos vivos). Entre as 68 gestantes associadas a essas gestações congênitas casos de sífilis, 21 (30,9%) não receberam atendimento pré-natal oportuno (≥ 45 dias antes do parto). Entre as 47 gestantes que tiveram acesso pré-natal oportuno, quatro (8,5%) não receberam sífilis inicial até < 45 dias antes do parto e 22 (46,8%) adquiriram sífilis após um teste inicial de sífilis não reativa^{1,5,6,7}.

Aproximadamente 88% das infecções por sífilis entre as mulheres de NYC que estavam grávidas durante 2010-2016 não resultaram em sífilis congênita, presumivelmente por causa do rastreamento e tratamento precoces, ressaltando o papel crítico que os provedores e sistemas de saúde pública desempenham na prevenção da sífilis congênita^{1,2,6}. No entanto, 68 casos de sífilis congênita foram relatados durante esse período, e a análise desses casos fornece informações sobre os fatores que contribuem para essas infecções evitáveis. Esses casos enfatizam a importância da funcionalidade do sistema de dados, como as ferramentas de apoio à decisão clínica e o pedido automatizado de painéis de teste de laboratório pré-natal que visam garantir a triagem da sífilis no início da gravidez^{2,7,8,9}.

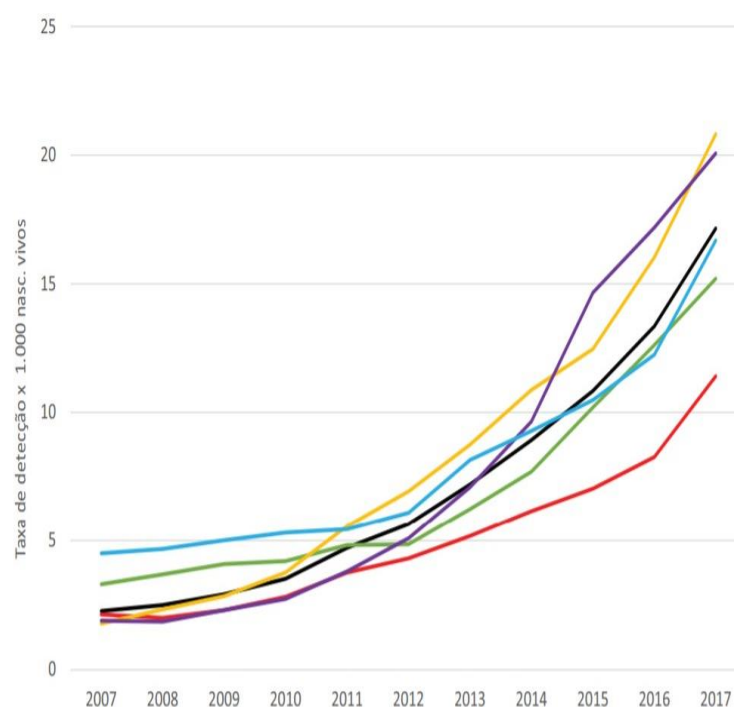
Além desse estudo realizado em Nova York, outro estudo pesquisado na cidade de Fortaleza- CE, analisa os casos relatados de sífilis em gestantes e os possíveis desfechos para fetos e recém-nascidos em Fortaleza, Ceará. Trata-se de um estudo transversal que analisou 175 casos relatados de sífilis em gestantes pareadas com os relatos correspondentes de sífilis congênita durante os anos de 2008 a 2010^{2,9,10}. Os resultados mostraram a ocorrência de sífilis em mulheres jovens com mais de 85% de tratamento inadequado, 62,9% de parceiros sexuais não tratados ou falta de estatísticas e altos percentuais de não realização dos testes recomendados para investigação de sífilis congênita em crianças^{2,9,10}. Entre os fetos, cinco eram natimortos, um abortou e houve três mortes neonatais. A falta de tratamento adequado das gestantes pode estar associada à morbimortalidade dos fetos, mantendo essa infecção como um ônus na lista de problemas de saúde pública.^{10,11,12,13}.

Em 2017, o número total de casos notificados no Brasil foi de 49.013 (28,4% mais casos que no ano anterior), dos quais 23.470 (47,9%) casos eram residentes na Região Sudeste, 9.084 (18,5%) na Região Nordeste, 7.864 (16%) na Região Sul, 4.675 (10,5%) na Região Norte e 3.920 (8%) na Região Centro-Oeste. De 2016 para 2017, o

número de notificações apresentou aumento em todas as regiões, com destaque para os incrementos de 38% e 36% nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, respectivamente. Esse aumento pode ser atribuído, em parte, à mudança no critério de definição de casos, que passou a considerar a notificação, além do pré-natal, no parto e puerpério a partir de outubro de 2017, o que evidencia a importância do rastreamento de diagnóstico dessa patologia, quanto a assistência do pré-natal.

Em 2017, no Brasil, observou-se uma taxa de detecção de 17,2 casos de sífilis em gestantes/1.000 nascidos vivos (28,4% superior à taxa observada no ano anterior). A taxa de detecção nacional foi superada pelas regiões Sudeste (20,8/1.000 nascidos vivos) e Sul (20,1/1.000 nascidos vivos). Constatou-se que, no último ano, as regiões Nordeste e Centro-Oeste apresentaram os maiores aumentos em suas taxas de detecção, e a Região Sul foi a que apresentou o menor incremento, (Figura 1).¹⁵

Figura 1 - Taxa de detecção de sífilis em gestantes (por 1.000 nascidos vivos) por região e ano de diagnóstico. Brasil, 2007 a 2017.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) Acesso: [file:///C:/Users/Bernardo/Downloads/boletim_sifilis_04122018%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Bernardo/Downloads/boletim_sifilis_04122018%20(1).pdf).

Além disso, de 1998 a junho de 2018, foram notificados no Sinan 188.445 casos de sífilis congênita em menores de um ano de idade, (Figura 2).¹⁵

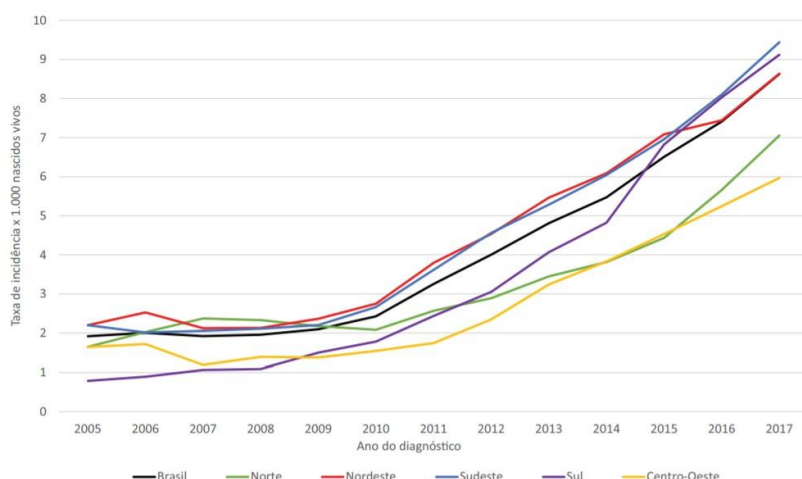
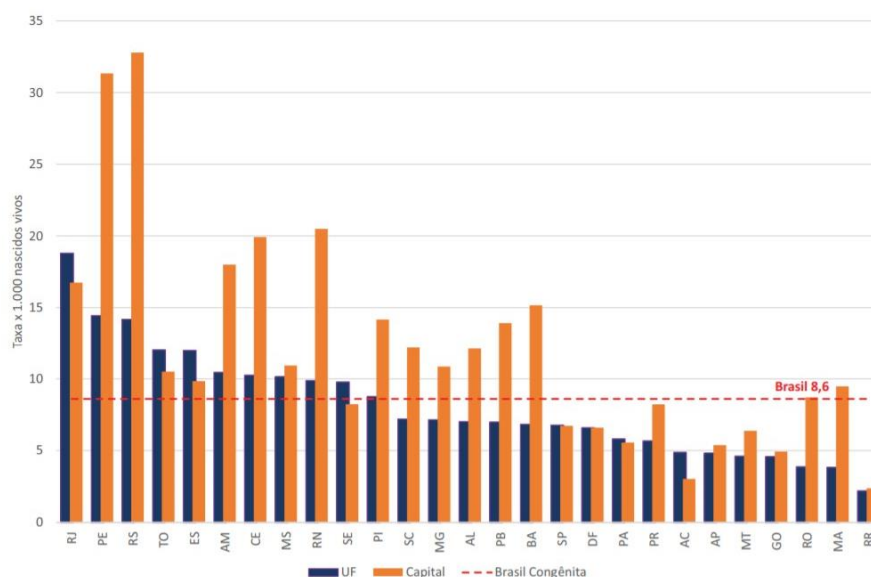


Figura 2: Taxa de incidência de sífilis congênita em menores de um ano de idade (por 1.000 nascidos vivos) por região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 2007 a 2017. Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) Acesso: [file:///C:/Users/Bernardo/Downloads/boletim_sifilis_04122018%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Bernardo/Downloads/boletim_sifilis_04122018%20(1).pdf)

Associado aos casos de sífilis congênita absolutos no Brasil, 83.800 (44,5%) eram residentes na Região Sudeste, 57.422 (30,5%) no Nordeste, 20.922 (11,1%) no Sul, 15.898 (8,4%) no Norte e 10.403 (5,5%) no Centro Oeste. Ao se compararem as taxas de detecção de sífilis em gestantes com as taxas de incidência de sífilis congênita em cada uma das capitais, nota-se que Teresina, Fortaleza, Natal, João Pessoa, Recife e Porto Alegre apresentaram, em 2017, taxas de incidência de sífilis congênita maiores do que as taxas de detecção de sífilis em gestantes, o que remete a prováveis lacunas na assistência ao pré-natal e no sistema de vigilância epidemiológica nessas cidades. Boa Vista, Belém, Macapá, Aracaju, Cuiabá e Brasília são as únicas capitais que apresentaram as duas taxas menores do que as taxas nacionais, (Figura 3)¹⁵



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) Acesso: [file:///C:/Users/Bernardo/Downloads/boletim_sifilis_04122018%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Bernardo/Downloads/boletim_sifilis_04122018%20(1).pdf)

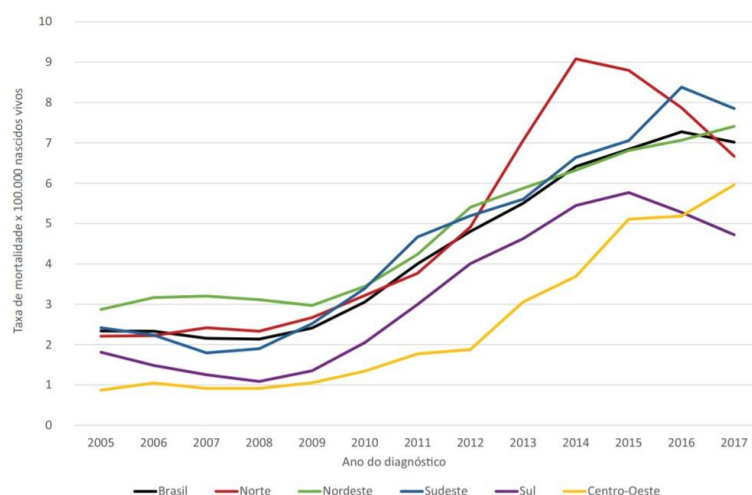
Em 2017, foram diagnosticados 24.303 casos de sífilis congênita (98,2%) em

neonatos, sendo 96,7% deles na primeira semana de vida. Quanto ao diagnóstico final dos casos, observou-se que 93,2% foram classificados como sífilis congênita recente, 3,5% como caso de aborto por sífilis, 3,1% como natimorto e 0,2% como sífilis congênita tardia, conforme a Tabela 9. Os maiores percentuais de casos de sífilis congênita, em 2017, ocorreram em crianças cujas mães tinham entre 20 e 29 anos de idade (53,4%), seguidas das faixas de 15 a 19 anos (24,1%) e de 30 a 39 anos (17,6%).¹⁵

Em relação ao acesso ao pré-natal, em 2017, 81,8% das mães de crianças com sífilis congênita fizeram pré-natal, enquanto 13,1% não o fizeram e 5,2% apresentaram informação ignorada. Em relação ao momento do diagnóstico, 57,7% tiveram diagnóstico de sífilis durante o pré-natal, 31,3% no momento do parto/curetagem, 6,5% após o parto e 0,6% não tiveram diagnóstico, além de 3,8% de ignorados.¹⁵

Quanto à mortalidade infantil (em menores de um ano de idade) por sífilis congênita, no período de 1998 a 2017, o número de óbitos declarados no SIM foi 2.318, sendo 1.014 (43,7%) na Região Sudeste (dos quais 677 foram registrados no estado do Rio de Janeiro, o que corresponde a 29,2% do Brasil), 723 (31,2%) no Nordeste, 259 (11,2%) no Norte, 223 (9,6%) no Sul e 99 (4,3%) no Centro-Oeste. Em 2017, foi declarado no SIM um total de 206 óbitos por sífilis em crianças menores de um ano, o que corresponde a um coeficiente de mortalidade de 7,2 por 100.000 nascidos vivos. Em relação à região de residência, verificou-se um coeficiente de 9,1 para a Região Sudeste; 6,5 para o Nordeste; 7,5 para o Norte; 5,5 para o Centro-oeste; e 3,8 para o Sul.¹⁴

Nos últimos dez anos, no Brasil, o coeficiente de mortalidade infantil por sífilis passou de 2,3/100 mil nascidos vivos em 2007 para 7,2/100 mil nascidos vivos em 2017. Em 2016, o coeficiente de mortalidade foi de 6,8/100 mil nascidos vivos, o que representa um aumento de 5,9% em relação a 2017 (Figura 4).¹⁵



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) Acesso: [file:///C:/Users/Bernardo/Downloads/boletim_sifilis_04122018%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Bernardo/Downloads/boletim_sifilis_04122018%20(1).pdf)

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu analisar as práticas assistências dos profissionais responsáveis pelo pré-natal em unidades de saúde, bem como as dificuldades encontradas por eles na detecção, abordagem e adesão ao tratamento da gestante. A sífilis congênita é certamente prevenível. As principais formas de prevenção são: o rastreamento adequado durante o pré-natal, desde a primeira consulta até o final do terceiro trimestre. Essas recomendações possui o intuito de acompanhar o status sorológico da gestante até o momento do parto associada à adequada informação sobre o caráter de doença sexualmente transmissível.

Alguns fatores implicam na dificuldade do diagnóstico precoce como: o início do pré-natal no terceiro trimestre e a não adesão do parceiro a realização do exame e ao tratamento, o que seria crucial para a não ocorrência da reinfecção. Pois conseguindo tratar o parceiro adequadamente ocorre uma quebra na cadeia de infecção, evitando a transmissão vertical do agravo.

Sendo assim, se torna fundamental a inclusão do parceiro nos programas de assistência ao pré-natal, pois contribuirá para eficácia do tratamento, qualidade da assistência a gestante e diminuição do índice da sífilis congênita.

A promoção à saúde acerca das infecções sexualmente transmissíveis (IST) deve ser ressaltada no intuito de conscientizar a população sobre a importância da prevenção da sífilis e outros agravos. Ressaltando a importância do uso dos preservativos, diminuição do número de parceiros e oferta de maiores conhecimentos sobre a sífilis.

Em relação aos profissionais de saúde devem ser realizadas capacitações e a adoção da educação permanente entre a equipe multiprofissional, visando melhorar o canal de comunicação entre o profissional e a gestante assistida, visando uma maior adesão e conscientização sobre a importância do pré-natal.

Entretanto, é indispensável que os profissionais sejam comprometidos com a saúde da população, garantindo uma assistência integrada, de qualidade e humanizada às gestante e a seus parceiros. A intenção é garantir maior adesão aos protocolos, desde a notificação compulsória, ao tratamento adequado a base de antibioticoterapia, penicilina.

A penicilina é administrada via intramuscular (IM), pois o pH estomacal inativa o fármaco. O tipo penicilina G benzatina é o mais utilizado para o tratamento da sífilis, possui período de latência de 8 horas após a aplicação, por ser pouco solúvel seus níveis

perduram até 30 dias, e baixa incidência de reação adversa. Em gestantes o tratamento realizado no primeiro trimestre de gravidez que impede a contaminação do feto, pois Ao final da gestação, especialmente no último mês, as mudanças fisiológicas ocorridas ocasionam alterações na farmacocinética da penicilina, razão pelo qual não se considera como apropriado realizar o mesmo tratamento convencional, que é feito trinta dias antes do parto. Após esse período o conceito também deve ser tratado adequadamente.

O manejo desde o diagnóstico precoce até o tratamento completo de gestante e parceiro é a parte ativa no processo de combate da cadeia epidemiológica, para que haja a diminuição das taxas de sífilis congênita, já que se trata de uma doença que pode ser evitada.

Caso haja contaminação do feto, deve ser realizado o tratamento adequado e posteriormente, é importante o acompanhamento do recém-nascido. O acompanhamento do neonato é obrigatório com a realização do VDRL após a conclusão do tratamento, incluindo consultas ambulatoriais mensais até o sexto mês de vida, após o sexto mês de vida realizar a consulta a cada dois meses até a criança completar um ano, além de acompanhamento neurológico e oftalmológico semestral por dois anos.

Dessa forma, é fundamental que medidas profiláticas de caráter informativo/educativo sejam tomadas para minimizar os casos de sífilis, como organização de “Dia D” para conscientização da população acerca da doença. Além disso, é importante realizar uma atualização e treinamento dos esquemas de tratamento e manejo dos doentes aos profissionais da área de saúde, para que todos possam realizar o controle e tratamento corretamente.

REFERÊNCIAS

1. Slutsker J, Hennessy R, Schillinger J. Factors Contributing to Congenital Syphilis Cases — New York City, 2010–2016. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2018 [cited 21 November 2018];67(39):1088-1093. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6171893/>.
2. Cerqueira L, Monteiro D, Taquette S, Rodrigues N, Trajano A, Souza F et al. The magnitude of Syphilis: from prevalence to vertical transmission. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [Internet]. 2017 [cited 21 November 2018];59(0). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267586>.
3. Kingston M, French P, Fifer H, Hughes G, Wilson J. Congenital syphilis in England and amendments to the BASHH guideline for management of affected infants. *International Journal of STD & AIDS* [Internet]. 2017 [cited 21 November 2018];28(13):1361-1362. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29027897>.
4. Li Y, Zhu L, Du L, Qu L, Jiang W, Xu B. Effects on preventing mother-to-child transmission of syphilis and associated adverse pregnant outcomes: a longitudinal study from 2001 to 2015 in Shanghai, China. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2017 [cited

- 21 November 2018];17(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28923018>.
5. Mendes KD, Sasso RC, Galvão, CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. 2008. Dez. [cited 2019. Dec 20]. 17(4): p.758-764. Acesso em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
6. Lazarini F, Barbosa D. Educational intervention in Primary Care for the prevention of congenital syphilis. Revista Latino-Americana de Enfermagem [Internet]. 2017 [cited 21 November 2018];25(0). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146181>.
7. atthias J, Rahman M, Newman D, Peterman T. Effectiveness of Prenatal Screening and Treatment to Prevent Congenital Syphilis, Louisiana and Florida, 2013–2014. Sexually Transmitted Diseases [Internet]. 2017 [cited 21 November 2018];44(8):498-502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28703731>.
8. Rac M, Revell P, Eppes C. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2017 [cited 21 November 2018];216(4):352-363. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956203>
9. Milanez H. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Why Can We not yet Face This Problem? Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics [Internet]. 2016 [cited 21 November 2018];38(09):425-427. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756083>.
10. McNeil C, Bachmann L. Syphilis: An Old Disease with Present-Day Implications. North Carolina Medical Journal [Internet]. 2016 [cited 21 November 2018];77(5):365-368. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621352>.
11. Mein J. Syphilis and Women's Health in the Northern Territory. Australian Infection Control [Internet]. 1995 [cited 21 November 2018];1(5):13-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620345>.
12. Bowen V, Su J, Torrone E, Kidd S, Weinstock H. Increase in Incidence of Congenital Syphilis — United States, 2012–2014. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2015 [cited 21 November 2018];64(44):1241-1245. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26562206>.
13. Su J, Brooks L, Davis D, Torrone E, Weinstock H, Kamb M. Congenital syphilis: trends in mortality and morbidity in the United States, 1999 through 2013. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2016 [cited 21 November 2018];214(3): 381.e1-381.e9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26470826>.
14. Kwak J, Lamprecht C. A Review of the Guidelines for the Evaluation and Treatment of Congenital Syphilis. Pediatric Annals [Internet]. 2015 [cited 21 November 2018];44(5): e108-e114. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996197>.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Indicadores da Sífilis. Disponível em: < <http://www.AIDS.gov.br> >. Acesso em: 25 abr. 2018.

MANEJO ANESTÉSICO EM CIRURGIA BARIÁTRICA

ANESTHETIC MANAGEMENT IN BARIATRIC SURGERY

José Eduardo P. dos Santos¹, Guilherme A.B.C. de Alencar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: cirurgia bariátrica, obesidade e anestesia.

Keywords: bariatric surgery, obesity e anesthesia.

RESUMO

Introdução: A obesidade consiste em uma das mais antigas doenças crônicas existentes e tem como definição o acúmulo excessivo de gordura no organismo. Atualmente, essa doença representa um problema significativo de saúde pública e em ascensão mundialmente. O manejo anestésico do paciente obeso é complexo devido as mais variadas comorbidades que apresenta, sendo suma importância que os anestesiológicos estejam preparados para receber e monitorar tais pacientes, utilizando os melhores meios anestésicos. **Objetivo:** Fazer uma revisão bibliográfica sobre o manejo anestésico em cirurgia bariátrica. **Métodos:** Foram elegidos 15 artigos das bases de dados nacionais e internacionais como Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), COCHRANE, BVS e JAMA. **Discussão:** Em 1999, a gastroplastia foi incluída entre os procedimentos cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). É de suma importância fornecer o tratamento eficaz e adequado pois a obesidade causa uma redução da expectativa de vida em sete anos. By-pass gástrico em Y-de-Roux é a técnica bariátrica mais praticada no Brasil. Somado a complexidade já existente, a abordagem do paciente obeso mórbido é um verdadeiro desafio para o anestesiológico. **Conclusão:** A obesidade é um problema de saúde pública em ascensão no Brasil e no mundo, que não afeta somente o indivíduo em si, mas o sistema de saúde como um todo. Como o paciente não apresenta somente excesso de gordura, mas outras comorbidades, o manejo anestésico é um desafio para o médico responsável. Nos últimos anos, houve redução do tempo de internação hospitalar dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no Brasil, demonstrando melhora da técnica cirúrgica, manejo anestésico e do preparo médico.

ABSTRACT

Background: Obesity is one of the oldest existing chronic diseases and its definition is

¹ Aluno do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

the excessive accumulation of fat in the body. Currently, this disease represents a significant and growing public health issue worldwide. The anesthetic management of the obese patient is complex due to the various comorbidities it presents. It is extremely important that anesthesiologists are prepared to receive and monitor such patients using the best anesthetic means. **Objectives:** To review the literature on bariatric surgery and summarize the difficulties of anesthetic management in an obese patient. **Methods:** We selected 15 articles from national and international databases such as SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), Cochrane Library, VHL and JAMA. **Discussion:** In 1999, gastroplasty was included among the procedures covered by the Sistema Unificado de Saúde (SUS). Providing effective and appropriate treatment, it is very important as obesity causes a reduction in life expectancy by seven years. Roux-en-Y gastric bypass is the most widely practiced bariatric technique in Brazil. Added to the already existing complexity, approaching the morbidly obese patient is a real challenge for the anesthesiologist. **Conclusion:** Obesity is a growing public health problem in Brazil and around the world, which affects not only the individual itself, but the health system as a whole. As the obese patient presents not only excess fat but other comorbidities, anesthetic management is a challenge for the attending physician. In recent years, there has been a reduction in the hospital stay of patients undergoing bariatric surgery in Brazil, demonstrating an improvement in surgical technique, anesthetic management and medical preparation.

INTRODUÇÃO

A obesidade consiste em uma das mais antigas doenças crônicas existentes, com registros de casos desde a Grécia antiga e tem como definição o acúmulo excessivo de gordura no organismo¹. Atualmente, essa doença representa um problema significativo de saúde pública e em ascensão mundialmente². Mais de um bilhão de pessoas no mundo tem sobrepeso ou obesidade³.

A prevalência da obesidade mórbida aumentou nos últimos anos, representando em torno de 7% da população mundial (250 milhões de pessoas). Além do comprometimento individual causado pela obesidade, há, também, gasto econômico exorbitante para os sistemas de saúde^{2,4}. O aumento da prevalência reforça que, muitas vezes, o paciente torna-se refratário ao tratamento farmacológico e às dietas, além de não manter a perda do peso⁴.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o sobrepeso e a obesidade por meio do índice de massa corporal (IMC), obtido através da divisão do peso pela altura

elevada ao quadrado: $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$. Sobrepeso é definido quando o IMC resulta um valor igual ou superior a $25\text{kg}/\text{m}^2$, e obesidade, se igual ou superior a $30\text{kg}/\text{m}^2$.⁴

As condições médicas associadas à obesidade incluem hipertensão, diabetes mellitus, cálculos biliares, doença arterial coronariana, morte súbita (cardíaca), doença pulmonar restritiva, obstrutiva apneia do sono (AOS), uma variedade de cânceres (mama, ginecológico e gastrointestinal), doença articular degenerativa e comprometimento socioeconômico e psicossocial. Todos esses fatores levam a uma qualidade de vida e expectativa de vida reduzidas⁵.

Além disso, estudos *in vivo* têm demonstrado que algumas deficiências nutricionais como vitamina D, vitamina A e zinco estão concomitantemente presentes na obesidade, possivelmente por exercerem papel importante na regulação da adiposidade ou nos mecanismos de regulação do apetite⁶.

Raramente os tratamentos utilizados usualmente para a obesidade são efetivos quanto à perda de peso mantida à longo prazo, cerca de 95% dos pacientes acabam recuperando o peso inicial em até dois anos. Considerando esse fato, a cirurgia bariátrica vem sendo cada vez mais indicada, sendo considerada um dos métodos mais eficazes para o tratamento da obesidade mórbida e perda e controle de peso à longo prazo^{1,3,6,7,8}. Os procedimentos bariátricos podem atingir uma perda de peso superior a 50% do excesso de peso⁵.

A palavra “bariátrica” é derivada das palavras gregas baros, que significam “peso” e iatria, que significa “tratamento médico”⁶. Os benefícios da cirurgia incluem resolução ou melhora acentuada de doenças crônicas como hipertensão, diabetes e hiperlipidemia. Entretanto, é preciso salientar que o tratamento cirúrgico da obesidade não se resume apenas ao ato cirúrgico, mas também mudanças drásticas no estilo de vida, adaptando a dieta e atividade física⁷. A abordagem laparoscópica está sendo cada vez mais utilizada, dadas suas inúmeras vantagens em relação à cirurgia aberta⁷.

Pacientes submetidos à intervenção cirúrgica demonstraram melhora da qualidade de vida, do diabetes mellitus, de hipertrigliceridemia e de hiperuricemia, mas não apresentaram melhora da hipercolesterolemia após a realização do procedimento cirúrgico, e o controle da hipertensão arterial apresentou resultados inconclusivos⁵.

O Brasil é o segundo país no mundo onde mais se realizam cirurgias bariátricas (aproximadamente 80 mil procedimentos/ano), ficando atrás apenas dos Estados Unidos e crescendo 300% nos últimos dez anos. As regiões sul e sudeste foram as que mais realizaram tal procedimento pelo sistema público¹.

O manejo anestésico do paciente obeso é complexo devido as mais variadas comorbidades que apresenta, como é uma intervenção cirúrgica em ascensão no Brasil e no mundo, é de suma importância que os anestesiológicos estejam preparados para receber e monitorar tais pacientes, utilizando os melhores meios anestésicos¹. A avaliação pré-operatória é crucial na identificação e estratificação de riscos para determinar o nível de cuidados perioperatórios necessários e também a adequação de cada indivíduo à cirurgia.⁵

Devido a isso, os pacientes devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar, que incluem endocrinologistas, nutricionistas, psicólogos, cirurgiões e anestesistas experientes⁵. Por essa razão, é um assunto importante de ser abordado e discutido no meio médico, avaliando os cuidados perioperatórios para que o objetivo final seja alcançado com sucesso¹.

OBJETIVO

Fazer uma revisão bibliográfica sobre o manejo anestésico em cirurgia bariátrica.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), PUBMED (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), COCHRANE, BVS e JAMA com os seguintes descritores: cirurgia bariátrica, obesidade e anestesia.

A partir dessas descrições foram encontrados 2.417 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. Após o uso dos filtros, restaram 1.027 artigos. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo – de modo a encaixar nos filtros propostos. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 15 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

DISCUSSÃO

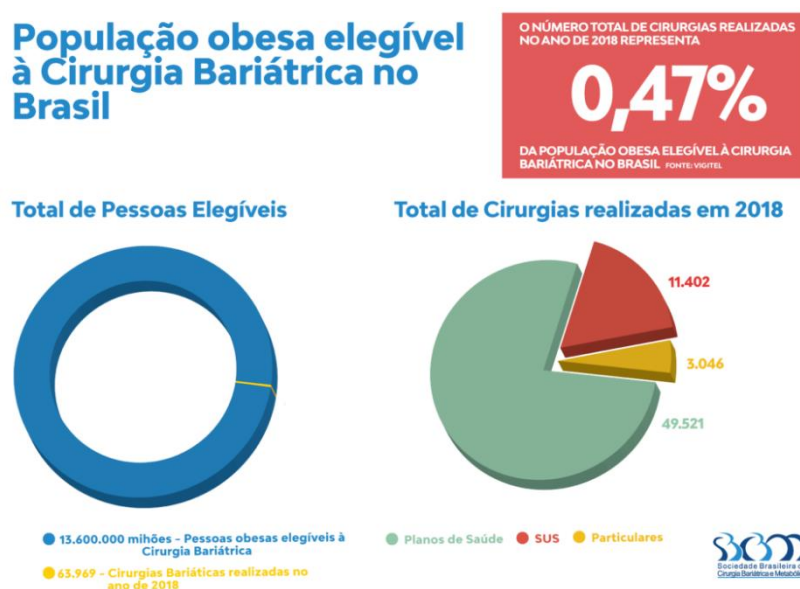
Em 1999, a gastroplastia foi incluída entre os procedimentos cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, os critérios para a indicação da cirurgia pela rede pública brasileira estão estabelecidos na Portaria GM/MS nº 424, de 19 de março de 2013 e compreendem: indivíduos com IMC>50kg/m²; indivíduos que apresentem IMC>40kg/m², com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento

clínico longitudinal realizado na atenção básica e/ou atenção ambulatorial especializada por no mínimo dois anos, e que tenham seguido protocolos clínicos; e indivíduos que apresentem $IMC > 35 \text{ Kg/m}^2$ e comorbidades, tais como alto risco cardiovascular, diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos, e que tenham seguido protocolos clínicos^{1,4}.

Atualmente, 13.600.000 milhões de pessoas são elegíveis para cirurgia bariátrica no Brasil, como mostra a figura 1 e o número total de cirurgias realizadas no ano de 2018 representa apenas 0,47% da população obesa elegível à cirurgia bariátrica no país⁹. É de suma importância fornecer o tratamento pois a obesidade causa uma redução da expectativa de vida em sete anos¹⁰.

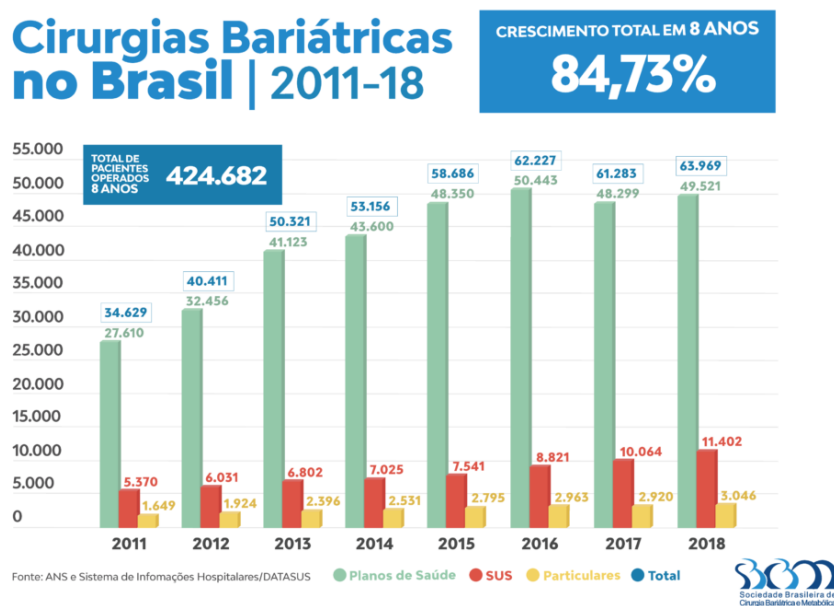
De acordo com a mais recente pesquisa da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) avaliando um período de oito anos, o número de cirurgias bariátricas cresceu 84,73% entre 2011 e 2018. Foram realizados no período aproximadamente, 424 mil cirurgias da obesidade no país como mostra o gráfico 1⁹.

Figura 1. População obesa elegível à cirurgia bariátrica no Brasil e total de cirurgias realizadas em 2018.



Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Cirurgia bariátrica cresce 84,73% entre 2011 e 2018. Agosto de 2019.

Gráfico 1. Cirurgias bariátricas no Brasil de 2011 a 2018.

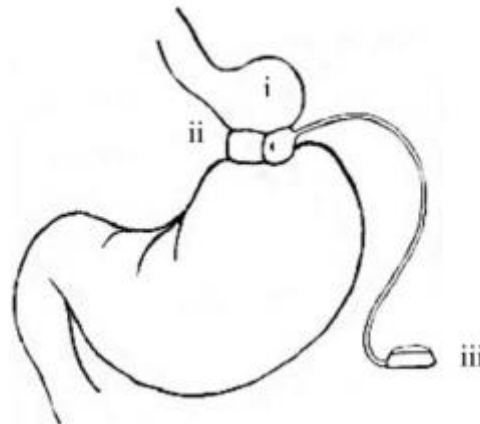


Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Cirurgia bariátrica cresce 84,73% entre 2011 e 2018. Agosto de 2019.

As técnicas cirúrgicas variam entre duas categorias: os procedimentos que restringem a absorção, raramente utilizadas de forma exclusiva, como bypass íleo-jejunal e íleo-pancreático, e os restritivos: bandagem gastropilástica vertical (VBG); bandagem gástrica; bandagem gástrica ajustável (AGB); Além dos citados, há o bypass gástrico com Y-de-Roux (RYGB) considerada padrão-ouro pois combina a restrição gástrica com grau mínimo de diminuição de absorção^{4,11}. By-pass gástrico em Y-de-Roux é a técnica bariátrica mais praticada no Brasil, correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, bandagem gástrica ajustável representa hoje menos de 1% dos procedimentos realizados no país.⁹

A principal cirurgia restritiva envolve bandagem gástrica ajustável (ABG). A ABG feita pela primeira vez em 1986 via laparotomia. Em 1992, foi realizada por via videolaparoscópica, forma mais abordada atualmente. A bandagem é inserida em torno do estômago proximal, criando uma bolsa com capacidade de 25ml (figura 2). Após pequena ingestão de comida, há sensação de plenitude. O tamanho desta restrição pode ser ajustada inflando ou desinflando a banda com soro fisiológico⁵. Os benefícios incluem reversibilidade, boa eficácia, minimamente invasiva, é ajustável. As complicações envolvem prolapso gástrico, disfagia, refluxo, esofagite erosiva, mal funcionamento⁵.

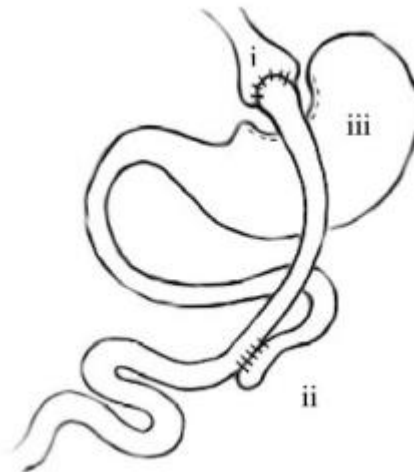
Figura 2 – bandagem gástrica ajustável, i: estômago proximal, ii: bandagem ajustável, iii: acesso a agulha que ajusta a bandagem com soro fisiológico.



Fonte: Sabharwal A, Christelis N. Anaesthesia for bariatric surgery. Advance Access publication, maio de 2010.

O by-pass gástrico com Y-de-Roux é realizado anastomosando a bolsa gástrica proximal a um segmento do jejuno proximal, contornando a maior parte do estômago, duodeno e jejuno proximal (figura 3), impedindo que o paciente absorva tudo o queingere¹¹. Geralmente é realizado através de videolaparoscopia⁵.

Figura 3 – Bypass gástrico em Y-de-Roux, i: 20-30 ml da porção do estômago ligada ao jejuno, ii: jejunostomia e iii: estômago remanescente



Fonte: Sabharwal A, Christelis N. Anaesthesia for bariatric surgery. Advance Access publication, maio de 2010.

A técnica do Y-de-Roux é utilizada para evitar o refluxo biliar que pode acontecer devido a gastroenterostomia. As complicações associadas ao by-pass gástrico incluem falha nos grampos, vazamentos na junção do estômago com o intestino delgado, dilatação gástrica aguda e atraso no esvaziamento gástrico espontâneo. Após a cirurgia o paciente pode apresentar vômitos causados pelo estreitamento do estômago, feridas e obstrução intestinal¹².

A síndrome de dumping também é um efeito adverso e ocorre devido a rápida passagem de açúcares e/ou gordura do estômago para o intestino os sintomas incluem

frequência cardíaca aumentada, náusea, tremor, lipotimia e diarreia¹². Ocorre em 10% dos pacientes⁵. Deficiências nutritivas como a de cálcio, vitamina D, vitamina B12 e ferro podem acontecer, necessitando de monitoramento e suplementação quando necessário¹². Os sintomas tardios de dumping incluem hipoglicemia reativa resultante de uma liberação exagerada de insulina⁵.

Os procedimentos por videolaparoscopia têm sido preferidos. As cirurgias VBG, AGB, GS e RYGB podem ser realizados por laparoscopia. As vantagens em comparação com as operações bariátricas abertas, envolvem recuperação mais precoce, menor risco de complicações pulmonares no pós-operatório e redução da dor no pós-operatório¹¹.

As contra-indicações para cirurgia bariátrica incluem doença obstrutiva crônica das vias aéreas ou disfunção respiratória, não adesão ao tratamento médico, má reserva miocárdica e distúrbios psicológicos de grau significativo¹².

Somado a complexidade já existente, a abordagem do paciente com obesidade mórbida é um verdadeiro desafio para o anestesiológico, considerando que as comorbidades são frequentes, o acesso venoso é mais difícil, o posicionamento do paciente tem particularidades devendo ser individualizada. A mortalidade é 12 vezes maior no homem adulto obeso do que no não-obeso. No perioperatório, a mortalidade em intervenções cirúrgicas gastrointestinais é de 6,6% no paciente obeso e de 2,6% no paciente não obeso⁴.

Deve ser lembrado também, que a obesidade no homem é diferente da obesidade na mulher, já que o acúmulo de gordura nas mulheres é maior no abdômen e no quadril (padrão ginecóide) e no homem a gordura concentra-se mais no tórax (padrão andróide). Como consequência direta desse padrão de distribuição na obesidade andróide, há maior dificuldade no acesso de vias aéreas e também é maior incidência de diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares, quando comparada com a obesidade ginecóide, tornando o paciente do sexo masculino um paciente mais delicado para o procedimento cirúrgico⁴.

A cirurgia bariátrica apresenta muitos problemas com relação ao manejo anestésico¹³. A avaliação pré-operatória do paciente é crucial na identificação e estratificação de riscos e também a adequação de cada indivíduo à cirurgia. A avaliação envolve eletrocardiografia, ecocardiograma sob estresse e teste ergométrico⁵.

O uso de drogas e medicamentos como os supressores do apetite, devem ser avaliados e listados no pré-operatório, pois podem implicar no manejo anestésico,

envolvendo problemas cardiopulmonares e gastrointestinais. Medicamentos usuais, exceto insulina e hipoglicemiantes orais, está indicado continuar até o momento da cirurgia¹¹.

Outro cuidado que deve ser inserido no manejo anestésico, é a profilaxia com antibióticos. O risco de infecção de ferida operatória é alto, devido principalmente, a incapacidade do tecido adiposo de resistir a infecção e trauma tecidual por tração excessiva. A incidência de infecção é maior na cirurgia bariátrica aberta do que na abordagem laparoscópica, mas a antibioticoprofilaxia é recomendada para ambos os métodos¹¹.

É importante no intraoperatório se atentar para a proteção de áreas de pressão, pois feridas e lesões neurais são comuns nesses pacientes, principalmente nos super obesos e nos pacientes com diabetes. A posição reversa de Trendelenburg é a mais tolerada e segura para pacientes obesos, nesta posição, o diafragma é aliviado, além de apresentar algumas vantagens cardiorrespiratórias, como melhora da complacência pulmonar e recrutamento alveolar¹¹. O paciente pode ser posicionado na mesa cirúrgica antes da indução, evitando a manipulação manual desnecessária e possibilitando que o paciente se posicione confortavelmente, reduzindo o risco de lesão nervosa⁵.

Com relação ao monitoramento do paciente no intraoperatório, devem ser aplicadas medidas padrão, como avaliar a pressão arterial e temperatura, oximetria de pulso, eletrocardiograma e capnografia¹¹.

O crescente número de cirurgias bariátricas destacou a importância do suporte ventilatório invasivo¹⁰. O manejo das vias aéreas em cirurgias bariátricas é um grande desafio, a obesidade está associada a um aumento de 30% de chance de falha na intubação ou intubação difícil. A classificação de Mallampati e a medida da circunferência do pescoço são parâmetros importantes na avaliação pré-operatória¹¹.

Um dos critérios mais importantes para garantir sucesso na laringoscopia e intubação traqueal é o posicionamento adequado do paciente. A probabilidade de intubação difícil em uma circunferência de pescoço de 40 cm é de 5% e 35% com circunferência de 60 cm. Já na classificação de Mallampati, as classes 3 e 4 estão associadas a intubação difícil¹¹. Uma medida para facilitar a intubação é empilhar vários travesseiros e cobertores a fim de elevar a cabeça, parte superior do corpo e ombros significativamente acima do peito⁵.

Foi demonstrada, também, uma correlação entre um IMC alto e um aumento no esforço respiratório, com diminuição nos níveis de oxigenação, o que pode levar a

atelectasias, por exemplo. Dessa forma, a escolha de uma estratégia ventilatória que minimize efeitos adversos é de extrema importância durante a cirurgia bariátrica¹⁰.

A mecânica respiratória durante a laparoscopia em obesos piora com a insuflação do abdome com CO₂. A insuflação do gás no abdome leva a um aumento da carga ventilatória devido à restrição do diafragma causada por pressão intra-abdominal aumentada. As estratégias mais utilizadas para pacientes obesos submetidos à cirurgia são ventilação de suporte de pressão (PSV), ventilação controlada por pressão (PCV) e ventilação controlada por volume (VCV), o uso de volumes correntes elevados (>35%), de pressão expiratória final positiva (PEEP) e manobras de recrutamento alveolar (RM)¹⁰.

O uso de grandes volumes correntes para melhorar a pressão parcial de O₂ não é consenso entre os autores. Foi evidenciado que volumes correntes elevados causam, além da melhora da oxigenação, hipocapnia grave e risco de lesão pulmonar. O uso de uma PEEP alta combinada com volume corrente alto, pode diminuir o débito cardíaco e piorar a hipoxemia. Já a manobra de recrutamento alveolar é uma estratégia para reabrir as áreas atelectasiadas, sendo realizada por uma alta e sustentada pressão positiva nas vias aéreas, aumentando o volume expiratório final dos pulmões, expandindo áreas atelectasiadas¹¹.

O objetivo é melhorar a oxigenação e impedir a ocorrência de atelectasias e efeitos adversos, como instabilidade hemodinâmica e, em casos raros, barotrauma¹⁰. Um estudo controlado randomizado de De Baerdemaeker et al. (2008), compararam PCV com VCV durante a cirurgia bariátrica, concluíram que não houve diferença significativa na oxigenação e resposta cardiovascular nas duas estratégias, mas que a eliminação do CO₂ foi mais eficaz quando utilizado o modo VCV¹⁴.

Já Cadi et al (2008) mostraram que o PCV melhorou trocas gasosas sem causar efeitos hemodinâmicos adversos em comparação com VCV. Uma provável explicação é a melhora da ventilação/perfusão causada pelo fluxo inspiratório desacelerado com o aumento do recrutamento alveolar do PCV¹⁵.

Aproximadamente 5% dos pacientes obesos mórbidos apresentam apneia obstrutiva do sono (SAOS), pacientes que tenham essa morbidade deverão ser avaliados com polissonografia noturna, isso auxilia a definir a gravidade do distúrbio⁵.

Também é recomendado a profilaxia contra broncoaspiração, mesmo que não apresentem sintomas de azia ou refluxo. Os medicamentos incluem um bloqueador H₂ (como a ranitidina, por exemplo, 150mg por via oral) e um procinético (como a metoclopramida, por exemplo, 10 mg), devem ser administrados 12 e 2 horas antes da

cirurgia. Se o paciente é considerado de risco para broncoaspiração, deve ser considerada uma intubação em sequência rápida usando succinilcolina após período de pré-oxigenação⁵.

A distribuição, ligação e eliminação das drogas anestésias são afetadas pelas mudanças fisiológicas que acontecem na obesidade. Os anestésicos são administrados com base no peso corporal em cirurgias de rotina, mas normalmente isso não ocorre na cirurgia bariátrica. A maioria dos medicamentos anestésicos é altamente lipofílico e o volume de distribuição aumenta para essas drogas, como barbitúricos e benzodiazepínicos, no caso de pacientes obesos¹¹.

Para atingir as concentrações adequadas de soro, são necessárias doses iniciais maiores e suas doses são calculadas com base no peso corporal total. A dose de manutenção deve ser diminuída e calculada com base no peso corporal ideal, porque as meia-vidas são mais longas¹¹.

O óxido nitroso pode piorar a vasoconstrição pulmonar e deve ser evitado em pacientes com hipertensão, condição muito comum na obesidade. A manutenção da anestesia com desflurano foi indicada devido ao seu baixo coeficiente de partição gasosa, levando a uma recuperação mais rápida e consistente¹¹. O remifentanil e o propofol também são utilizados com sucesso. O remifentanil é uma exceção a regra, pois a distribuição não é afetada mesmo com suas propriedades altamente lipofílicas⁵.

É necessário pré-oxigenar o paciente na posição reversa de Trendelenburg até a saturação de O₂ atingir 100%. Como as reservas de O₂ são limitadas nos obesos, a apneia levará a dessaturação de hemoglobina rapidamente. Uma rápida indução intravenosa com propofol e succinilcolina é a melhor maneira de estabelecer as vias aéreas nesses pacientes¹¹.

Partindo desse princípio, os anestesiológicos devem estar familiarizados com o manejo clínico de pacientes obesos em todos os tipos de cirurgia, especialmente nos procedimentos de redução de peso. Eles devem avaliar completamente os pacientes antes da cirurgia para identificar fatores de risco potenciais relacionados à anestesia e se preparar para o manejo durante a cirurgia¹¹.

A indução, oxigenação, intubação, manutenção da anestesia e controle da dor podem ser um desafio nesse público. Além disso, pacientes obesos apresentam maior risco de complicações pós-operatórias¹¹, sendo a complicação mais comum a trombose venosa profunda, com incidência entre 2,4% e 4,5%, por esse motivo devem existir protocolos adequados de trombofilaxia⁵.

No período pós cirúrgico, esses pacientes podem ser monitorados com segurança em enfermarias cirúrgicas, unidade de atendimento pós anestésico (SRPA), ou unidade de alta dependência (HDU). O Montefiore Obesity Surgery Score (MOSS) pode ser usado para ajudar a decidir sobre o local mais apropriado. Segundo esse score, pacientes com idade superior a 40 a 50 anos ou com histórico de asma devem ser observados em uma HDU. A Unidade de Tratamento Intensivo UTI é reservada apenas para aqueles que sofrem complicações⁵.

A média de permanência hospitalar reduziu de 6 para 5,1 dias (15%) entre os anos de 2008 e 2016. Um estudo abrangendo todas as regiões brasileiras, com dados de 2001 a 2010, encontrou uma média de permanência hospitalar mais próxima a esta – 6,1 dias –, em pacientes que realizaram a cirurgia bariátrica pelo SUS. É possível que essa redução decorra de melhorias nas técnicas cirúrgicas e/ou maior experiência e preparo das equipes¹.

CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho, foi possível concluir que a obesidade é um problema de saúde pública em ascensão no Brasil e no mundo, que não afeta somente o indivíduo em si, mas o sistema de saúde como um todo, pois as consequências geradas por essa doença geram custos exorbitantes para a sociedade.

Dessa forma, é necessário chegar ao melhor tratamento possível para o paciente. A cirurgia bariátrica, por muitas vezes, é a opção de tratamento mais eficaz para a obesidade mórbida, permitindo que o indivíduo mantenha a perda de peso por mais tempo, além de melhorar as outras condições geradas pela doença, como o diabetes mellitus do tipo 2. O tratamento cirúrgico não anula os outros importantes pilares como a dieta, o exercício físico e a psicoterapia.

Como o paciente obeso apresenta não somente excesso de gordura, mas outras doenças como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, arteriosclerose, síndrome da apneia obstrutiva do sono, entre outros, o manejo anestésico é um desafio para o médico responsável. Durante o período pré-operatório, deve ser avaliado principalmente, o caráter da intubação. Muitas vezes, a principal dificuldade se dá devido uma intubação difícil.

Por esses motivos, realizar adequadamente o pré-operatório, avaliando os riscos e as doenças prévias do paciente de forma profunda e detalhada, objetivando diminuir as prováveis intercorrências se faz necessário. Para isso, há a necessidade de um anesthesiologista preparado para atender as necessidades do paciente obeso, de forma

individual.

Nesse âmbito, existem várias recomendações, mas falta um consenso geral sobre os cuidados perioperatórios desses pacientes. A indução e manutenção da anestesia, a oxigenação, a intubação e o manejo da dor podem ser um desafio nesses pacientes.

Nos últimos anos, houve redução do tempo de internação hospitalar dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no Brasil, demonstrando melhora da técnica cirúrgica, manejo anestésico e do preparo médico.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho AS, Rosa RS. Bariatric surgeries performed by the Brazilian National Health System in residents of the Metropolitan Region of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. *Epidemiol. Serv. Saude.* 2010-2016; 27(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742018000200008>. Acesso em: 10 de novembro de 2019.
2. Lindauer B, Steurer MP, Müller MK, Dullenkopf A. Anesthetic management of patients undergoing bariatric surgery: two-year experience in a single institution in Switzerland. *BMC Anesthesiology* 2014, 14:125. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/14/125>. Acesso em: 07 de novembro de 2019.
3. Melo SMDA, Vasconcelos FAR, Melo VA, Santos FA, Filho RSM, Melo BSDA. Cirurgia bariátrica: existe necessidade de internação em unidade de terapia intensiva? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009; 21(2):162-168. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2009000200008>. Acesso em: 11 de novembro de 2019.
4. Lorentz MN, Albergaria VF, Lima FAZ. Anestesia para Obesidade Mórbida. *Rev Bras Anesthesiol* 2007; 57: 2: 199-213. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942007000200010>. Acesso em: 11 de novembro de 2019.
5. Sabharwal A, Christelis N. Anaesthesia for bariatric surgery. *Advance Access publication* 26 May, 2010; 10(4): 99-103. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkq020> Acesso em: 11 de novembro de 2019.
6. Bordalo LA, Teixeira TFS, Bressan J, Mourão DM. Cirurgia bariátrica: como e por que suplementar. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(1):113-120. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000100025>. Acesso em: 10 de novembro de 2019.
7. Martínez MJN, Martínez MLP, Martín DP, Cascante MC, Flores MM., Adana JCR. Tratamiento anestésico perioperatorio de 300 pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica y breve revisión fisiopatológica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011; 58:211-217. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0034-9356\(11\)70042-1](https://doi.org/10.1016/S0034-9356(11)70042-1). Acesso em: 9 de novembro de 2019.
8. Venable, H, Schlink, C. Anesthesia for Bariatric Surgery. *Plastic Surgical Nursing.* 2008; 24(3): 99–101. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550810>. Acesso em: 07 de novembro de 2019.
9. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Cirurgia bariátrica cresce 84,73% entre 2011 e 2018. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/cirurgia-bariatrica->

cresce-8473-entre-2011-e-2018/. Acesso em: 01 de dezembro de 2019.

10. Souza G, Santos G, Barbosa F, Melnik T. Intraoperative ventilation strategies for obese patients undergoing bariatric surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 6:1-24. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011758>. Acesso em: 02 de dezembro de 2019.

11. Soleimanpour H, Safari S, Sanaie S, Nazari M, Alavian SM. Anesthetic considerations in Patients Undergoing Bariatric Surgery: A Review Article. *Anesth Pain Med*. 2017; 7(4):557-568. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797674/>. Acesso em: 02 de dezembro de 2019.

12. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2014; 8:1-241. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25105982>. Acesso em: 29 de novembro de 2019.

13. Nishiyama, T, Kohno, Y., & Koishi, K. Anesthesia for Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2012; 22(2): 213–219. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491134>. Acesso em: 29 de novembro de 2019.

14. De Baerdemaeker LE, Van Der Hertten C, Gillardin JM, Patty P, Mortier EP, Szegendi LL. Comparison of volumecontrolled and pressure-controlled ventilation during laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obesity Surgery* 2008;18(5):680–685. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317856>. Acesso em: 09 de dezembro de 2019.

15. Cadi P, Guenoun T, Journois D, Chevallier JM, Diehl JL, Satran D. Pressure-controlled ventilation improves oxygenation during laparoscopic obesity surgery compared with volume-controlled ventilation. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;100(5):709–716. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18407943>. Acesso em: 07 de dezembro de 2019.

REMODELAMENTO CARDÍACO REVERSO NA ICFR

REVERSE HEART REMODELING IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

Gabriela S. Prudente¹; Luciana da S. N. de Barros²; Lúcia B. de Oliveira²; Marilza C. E. Aragão²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Insuficiência Cardíaca, Fração de ejeção reduzida, Remodelamento Reverso.

Keywords: Heart Failure, Reduced Fraction Ejection, Reverse Remodeling

RESUMO

Introdução: A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome complexa, decorrente de alterações estruturais e/ou funcionais do coração. A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção, sendo considerada reduzida quando < 40%. Cerca de 23 milhões de pessoas são portadoras de IC, e a cada ano, são diagnosticados dois milhões de casos novos no mundo. **Objetivos:** Apresentar a fisiopatologia, preditores, prognóstico e terapêutica mais associados ao remodelamento cardíaco reverso na IC com fração de ejeção reduzida. **Métodos:** Revisão de literatura, utilizando base de dados como PubMed e BVS, além do Arquivos Nacionais de Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Foram selecionados 16 artigos. **Discussão:** A disfunção miocárdica e a redução da fração de ejeção, relacionadas à fisiopatologia da síndrome, geram um mecanismo inicialmente adaptativo, que é a ativação das vias neuro-hormonais. Com o tempo, torna-se desadaptativo, com aumento dos volumes e diâmetros do ventrículo esquerdo, além de diminuição da fração de ejeção. A terapêutica atual da IC com fração de ejeção reduzida tem o objetivo de bloquear as vias neuro-hormonais e estimular o remodelamento reverso, quando a estrutura e função do coração retornam mais próximo ao normal. **Considerações finais:** Diversos estudos evidenciaram que o remodelamento reverso reduz mortalidade, morbidade, número de internações hospitalares e melhora da qualidade de vida. Os betabloqueadores e o sacubitril/valsartana foram os medicamentos que obtiveram melhores resultados e resposta clínica relacionado ao remodelamento reverso.

ABSTRACT

Background: Heart Failure (HF) is a complex syndrome resulting from structural and /

¹ Acadêmica do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO. gs.prudente24@gmail.com.

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

or functional changes in the heart. HF can be classified according to ejection fraction and is considered reduced when $<40\%$. About 23 million people have HF, and each year, two million new cases are diagnosed worldwide. **Objectives:** To present the pathophysiology, predictors, prognosis and associated therapy. **Methods:** Literature view using databases such as PubMed and VHL, as well as the National Archives of Cardiology of the Brazilian Society of Cardiology. Sixteen articles were selected. **Discussion:** Myocardial dysfunction and reduction of ejection fraction related to the pathophysiology of the syndrome generate an initially adaptive mechanism, which is the activation of neurohormonal pathways. Over time, it becomes small adaptive, within creased left ventricular volumes and diameters, and decreased eject on fraction. Current HF therapy with reduced ejection fraction aims to block neurohormonal pathways and stimulate reverse remodeling when heart structure and function return closer to normal. **Conclusion:** Several studies have shown that reverse remodeling reduces mortality, morbidity, number of hospital admissions and improved quality of life. Beta blockers and sacubitril/valsartan were the drugs with the best results and clinical response related to reverse remodeling.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência cardíaca (IC) representa uma síndrome clínica decorrente de alterações estruturais e/ou funcionais do coração, que resulta em prejuízo do enchimento ou esvaziamento do sangue, gerando uma incapacidade em atender as necessidades metabólicas dos tecidos. Ocorre redução do débito cardíaco e/ou aumento das pressões de enchimento, levando aos sinais e sintomas típicos de má perfusão venosa, congestão pulmonar e sistêmica, em repouso ou aos esforços.¹

A IC é classificada historicamente de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Quando a FEVE é $\geq 50\%$, denomina-se IC com fração de ejeção preservada (ICFEp); quando $< 40\%$, IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) entre 40 e 49% denomina-se IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi).^{2,1} Distinguir os pacientes de acordo com a FEVE é importante, pois a etiologia, as comorbidades associadas e a resposta terapêutica são diferentes.²

Apesar dos avanços na terapêutica da IC, a síndrome permanece bastante incidente, sendo considerada epidêmica. Cerca de 23 milhões de pessoas são portadoras de IC e a cada ano são diagnosticados dois milhões de casos novos no mundo.^{2,4} No Brasil estima-se que 6,4 milhões de pessoas sejam portadoras de IC.⁴ A prevalência aumenta conforme a faixa etária: aproximadamente 1% dos 55 aos 64 anos

e 17,4% em indivíduos com mais de 85 anos. A mortalidade tardia (um ano) é maior entre os pacientes com ICfEr (8,8%) em relação aos pacientes com ICfEp e ICfEi.²

Nesta síndrome, a disfunção miocárdica e a redução do débito cardíaco geram um mecanismo adaptativo e compensatório, que é o aumento da atividade neuro-hormonal. Com o tempo, esse mecanismo contribui para o dano miocárdico e piora das manifestações clínicas.^{5,6}

O remodelamento cardíaco adverso consiste em alterações moleculares, celulares e intersticiais, manifestando-se clinicamente como aumento dos volumes finais do ventrículo esquerdo sistólico (VSFVE) e diastólico (VDFVE), dos diâmetros do ventrículo esquerdo, da massa (hipertrofia e atrofia), alteração da geometria (espessura da parede e forma menos elíptica e mais esférica), além de alteração da FEVE. Esse conjunto de alterações está relacionado a piores desfechos cardiovasculares.⁵⁻¹¹

O tratamento medicamentoso atual da ICfEr encontra-se voltado para a atividade-neuroendócrina, com objetivo de reverter a remodelação e assim alcançar a melhora gradual da função cardíaca, diminuição dos volumes e cavidades do ventrículo esquerdo e melhora do prognóstico. Esse processo é denominado como remodelamento cardíaco reverso (RCR).^{4,11-17} Outras terapêuticas que visam o RCR são a revascularização, terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e a reabilitação cardíaca.^{3,6,8,9,11}

Atualmente, muitos estudos documentam a importância do RCR na melhora do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes com IC. Em vista disso, é essencial conhecer a fisiopatologia e as melhores terapêuticas associadas a este processo.^{5,6,8,9}

OBJETIVOS

Fazer uma revisão da literatura sobre pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICfEr) que evoluíram com Remodelamento Cardíaco Reverso (RCR), incluindo sua fisiopatologia, preditores, terapêuticas associadas e prognóstico.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura. Os artigos foram pesquisados utilizando os bancos de dados BVS e PUBMED. Os descritores foram Heart Failure, Reduced Fraction Ejection, Reverse Remodeling. A partir dos descritores, foram encontrados 134 artigos pelo BVS. Utilizando filtros: Língua (Inglês e Português) e ano de publicação (2015-2019), foram encontrados 71 artigos. A partir da leitura do título foram

selecionados 23, e através da leitura do resumo, foram escolhidos nove artigos. Pela plataforma do PUBMED, através dos mesmos descritores, foram encontrados 138 artigos. A partir do filtro “publicação nos últimos cinco anos”, foram encontrados 85, e através da leitura do título, selecionados sete artigos. Pela leitura do resumo, quatro artigos foram escolhidos. Também foram selecionados dois artigos e uma diretriz, encontrados nos arquivos da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Ao analisar a pré-seleção dos artigos através da leitura do título, resumo e utilização de filtros, foram selecionados 16 artigos e um livro texto que abrangiam o tema e as descrições necessárias. A partir disso, os artigos foram lidos na íntegra.

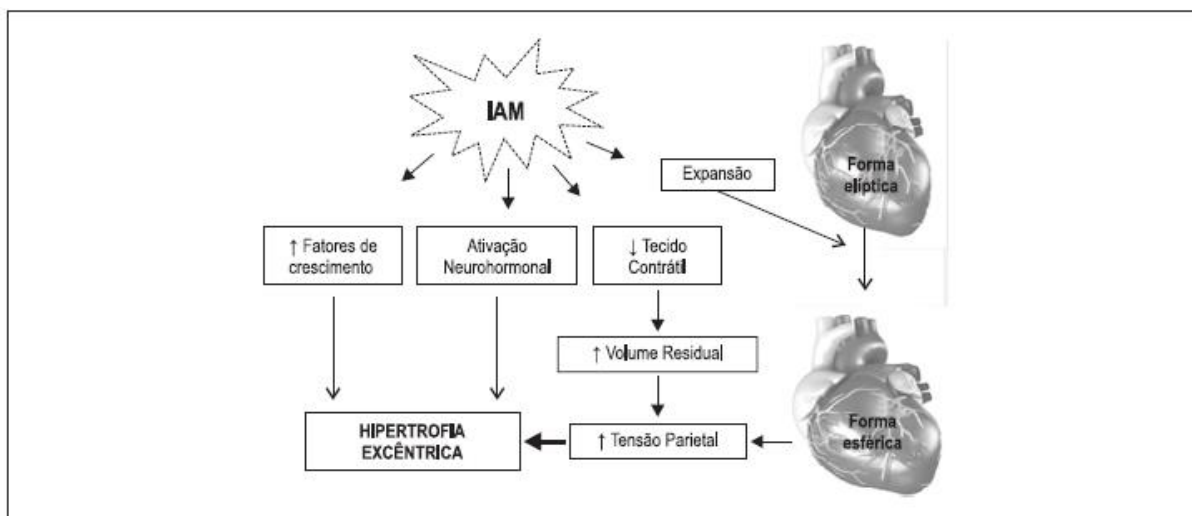
DISCUSSÃO

Remodelamento Adverso

O remodelamento adverso baseia-se nas mudanças morfológicas e funcionais do coração decorrentes de alguma injúria. Descrito pela primeira vez por Tennant e Wiggers, a remodelação inclui dilatação, formação de cicatriz, alteração da geometria do ventrículo esquerdo (VE) e redução da FEVE, impulsionados, em parte, pelas vias neuro-hormonais.⁸

Um exemplo da detecção clínica do processo de remodelação é o que acontece após o infarto agudo do miocárdio (IAM): agudamente, o segmento de miocárdio infartado sofre afinamento, hipocontratilidade e dilatação, além de haver maior mobilização de fibroblastos para a região e deposição de colágeno. Com o tempo, devido à sobrecarga do segmento não infartado, ocorre um processo que leva a hipertrofia excêntrica (Figura 1).^{6,9} Os métodos mais utilizados para detectar essas alterações são o ecocardiograma, a ventriculografia e a ressonância nuclear magnética.^{9,11} As mudanças macroestruturais resultam de desarranjos celulares de várias vias, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático (SNS) e metabolismo oxidativo mitocondrial. Inicialmente trata-se de um mecanismo compensatório que cronicamente torna-se desadaptativo.^{3,6,8,9}

Figura 1 - Remodelação do ventrículo esquerdo na fase crônica do infarto agudo do miocárdio (IAM).



Fonte: Azevedo, Paula S., et al.⁹

Uma das vias mais associadas ao remodelamento adverso é o SRAA. A angiotensina II ativa fatores de inscrição, levando a produção de colágeno tipo I perivascular e intersticial. Além disso, existe um efeito citotóxico direto da angiotensina II, levando ao estímulo de fatores antiapoptóticos que conduzem à aceleração da apoptose e promoção de hipertrofia do miocárdio.⁸

Outra via extremamente associada é a do SNS. Ocorre estimulação beta-adrenérgica através das catecolaminas, visando aumentar a frequência cardíaca e o volume sistólico, numa tentativa de compensar o estado agudo. A persistente ativação simpática causa efeitos deletérios no VE, como hipertrofia, fibrose, dano oxidativo e redução da função cardíaca.⁸

Já que a atividade neuro-endócrina é uma via reguladora crítica para o desenvolvimento de remodelamento adverso, atualmente, os neuro-hormônios são o alvo farmacológico mais importante para prevenção do remodelamento adverso e promoção do RCR.^{8,9,15-17}

Remodelamento Cardíaco Reverso

É caracterizado quando a função e/ou a geometria do VE revertem para uma estrutura e função mais próximas do normal, estando associado a melhor prognóstico e desfecho cardiovascular.¹¹ Outro termo utilizado é o de recuperação cardíaca ou IC com FE recuperada (ICFErec), quando há uma normalização completa da estrutura e/ou função cardíaca, definida pela American Heart Association como documentação anterior de uma FE < 40% e uma documentação posterior de FE > 40%.^{3,10,11,14} A ICFErec foi associada a melhoria da qualidade de vida, menores taxas de reinternação e

mortalidade. No entanto, a mortalidade e a morbidade em pacientes com ICFrec se mantêm maior do que na população normal.³

A imagem cardíaca é o padrão-ouro para avaliar o RCR, sendo o ecocardiograma o mais utilizado pelo menor custo. A redução do volume sistólico final do VE é a mensuração mais utilizada do remodelamento reverso em estudos ecocardiográficos, pois integra informações acerca da geometria e da função do coração. Outros parâmetros utilizados são: FEVE, volume diastólico final do VE, diâmetro do VE em diástole e em sístole.¹¹

No entanto, existe divergência na literatura atual acerca da definição do RCR. Isso pode ser explicado porque os estudos utilizaram técnicas de imagem diferentes (ecocardiograma, ressonância nuclear magnética cardíaca), diversas populações de pacientes, parâmetros (volume sistólico final do VE, FEVE, volume diastólico final do VE, diâmetro do VE em diástole e em sístole) em momentos distintos e identificaram diferentes limiares de corte para definir RCR.¹¹ No estudo de Aimo et al, RCR foi definido como uma redução de $\geq 15\%$ no índice de volume sistólico final do VE.¹² Já no estudo de Amorin et al, o RCR foi definido como um aumento de dez unidades de FE e diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.⁷ Suk-WonChoi et al definiram RCR como FE final $> 45\%$ ou FE final $< 45\%$ com incremento na FEVE $> 10\%$ ou ainda um incremento da FEVE $> 5\%$ com uma diminuição no diâmetro diastólico final do VE $> 5\%$.¹⁶ Independentemente das divergências nas definições, alcançar o RCR é clinicamente importante e constitui o alvo principal para a terapia da ICFEr.^{5,6,11}

Estudos sugerem que pacientes com pior função cardíaca ou câmaras mais dilatadas de VE, apesar de estarem associados a prognósticos mais reservados, são os que têm maior propensão ao RCR.^{5,11} Quando em uso dos bloqueadores neuro-hormonais, aproximadamente 30 a 60% dos pacientes revelam reversão da dilatação cardíaca. Cioffi e cols, durante seguimento médio de 17 meses, estudaram pacientes com 70 anos ou mais, sendo evidenciada melhora da FE em 36% dos pacientes ambulatoriais. Os preditores associados aos resultados foram: história de hipertensão, ausência de diabetes, tratamento com betabloqueadores.⁵

Valikaet al analisaram pacientes com > 18 anos e FEVE $\leq 35\%$. O grupo que recuperou a FE, ao contrário dos que se mantiveram com FEVE baixa, tinha menos indivíduos com etiologia isquêmica, maior taxa de otimização de betabloqueador (BB), de uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e de antagonista de aldosterona, além de uma tendência a frequência cardíaca (FC) basal mais baixa. A

FC $\leq$ 70 bpm foi o único preditor independente de RCR.¹⁴ Em outro estudo, a alta FC basal (> 74 bpm) possibilitou o incremento da dose de bisoprolol com importante redução da FC que se associou com o RCR e melhora do NT-proBNP.¹⁵

A origem não-isquêmica da IC foi associada com melhora da FEVE na grande coorte do IMPROVE-HF. Além disso, a recuperação é mais provável em pacientes com menos tempo de IC e menos fibrose miocárdica.³ Etiologias de IC como miocardite linfocítica aguda, cardiomiopatia periparto, cardiomiopatias tóxicas ou associadas ao hipertireoidismo são mais propensas a recuperar a FEVE e a estrutura do VE a partir da resolução da causa.^{3,11} A ausência de bloqueio de ramo esquerdo foi associada com RCR de maneira independente.¹¹

Aimoet al observaram em um estudo com 927 pacientes que o sexo feminino foi um preditor independente de melhora do tamanho e da função do VE, no subgrupo isquêmico e não isquêmico, quando comparado à população geral.^{11,12} Cescau et al, demonstraram que o aumento do índice de massa corporal foi preditor de RCR em pacientes com IC, fornecendo mais evidências para a existência de um efeito protetor da obesidade na IC crônica.¹³

Farré et al observaram que, a princípio, o excesso de tecido adiposo pode atuar como um reservatório de energia que permite ao corpo resistir a um aumento nas demandas catabólicas que ocorre na IC. Além disso, a chance dos pacientes obesos desenvolverem hipertensão arterial é maior em relação à população em geral, e esse fato pode torná-los mais propensos a tolerar as doses alvo da terapêutica farmacológica da IC. Takiguchi et al evidenciaram que a obesidade tem demonstrado impactar a circulação de neuro-hormônios e citocinas relacionados à patogênese da IC: o fator de necrose tumoral alfa, associado à caquexia cardíaca, e a adiponectina, relacionada ao aumento do risco de mortalidade, foram inversamente correlacionados com o IMC. Berry et al demonstraram que a obesidade foi associada a melhor prognóstico em pacientes com IC, denominado “paradoxo da obesidade”.¹³

A quantidade de estudos que evidenciam a importância do RCR no prognóstico da IC é expressiva. Uma meta-análise envolvendo 69.766 pacientes constatou uma forte relação entre a melhora da fração de ejeção e a redução de mortalidade. A partir da análise de regressão, um aumento de 5% na média da fração de ejeção correspondeu a uma redução relativa de 14% na mortalidade.⁵

A melhora da FEVE está sistematicamente relacionada à menor mortalidade, menores taxas de internação, melhoria da qualidade de vida, menor necessidade de

transplante cardíaco ou suportes circulatórios mecânicos.³

Hoshikawa e cols verificaram que o prognóstico está associado à reversão da dilatação cardíaca. Pacientes sem reversão da dilatação morreram no seguimento médio de cinco anos, enquanto os que apresentaram alguma reversão permaneceram vivos. Todos foram tratados com bloqueadores neuro-hormonais, sendo que 78% apresentaram alguma reversão da dilatação cardíaca.⁵

Amorim e cols realizaram um estudo prospectivo de 50 pacientes com cardiomiopatia dilatada e FEVE < 40%, em uso da terapia guiada por diretrizes. O RCR ocorreu em 34% dos pacientes e se associou à taxa reduzida de morte ou hospitalização por IC e diminuição dos eventos cardíacos maiores. Houve melhora da FE, dos volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e do índice de esfericidade, confirmando o verdadeiro RCR.⁷

Terapias associadas ao RCR

➤ Revascularização

Diversos ensaios clínicos apoiam o potencial para RCR em pacientes com IC crônica que receberam intervenções cirúrgicas. A trombólise associou-se a taxas significativas de RCR após isquemia miocárdica. É evidente a melhora na função sistólica nos dias e semanas subsequentes ao infarto agudo do miocárdio, após a revascularização.³ A revascularização precoce é benéfica na limitação da extensão do infarto e consequentemente, diminui a disfunção progressiva do VE e o desenvolvimento ou piora da IC.⁸

➤ Terapia de ressincronização cardíaca

Pacientes com IC grave, FE reduzida e eletrocardiograma com evidência de dissincronia ventricular (duração do QRS ≥ 150 ms ou morfologia de bloqueio de ramo esquerdo) apresentam melhora na sobrevida, nos desfechos cardiovasculares, nos sintomas e na qualidade de vida após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC).^{6,8} Complexos QRS mais alargados são preditivos de maior RCR e melhor resposta ao tratamento.¹¹ A TRC está associada à diminuição no índice de volume sistólico final do VE e volume do átrio esquerdo.⁸ Em grandes ensaios relacionados à TRC (MIRACLE-ICD, CARE-HF, REVERSE e MADIT-CRT), o aumento da FEVE média variou de +2% a +11%. Estudos realizados em animais indicam que a TRC é capaz de direcionar as bases moleculares da remodelação, induzindo RCR em nível celular. Melhora a ciclagem do cálcio e abrevia a duração do potencial de ação, diminuindo o risco pró-arritmogênico, além de reduzir a sinalização apoptótica.³ No geral, a TRC é uma ferramenta poderosa

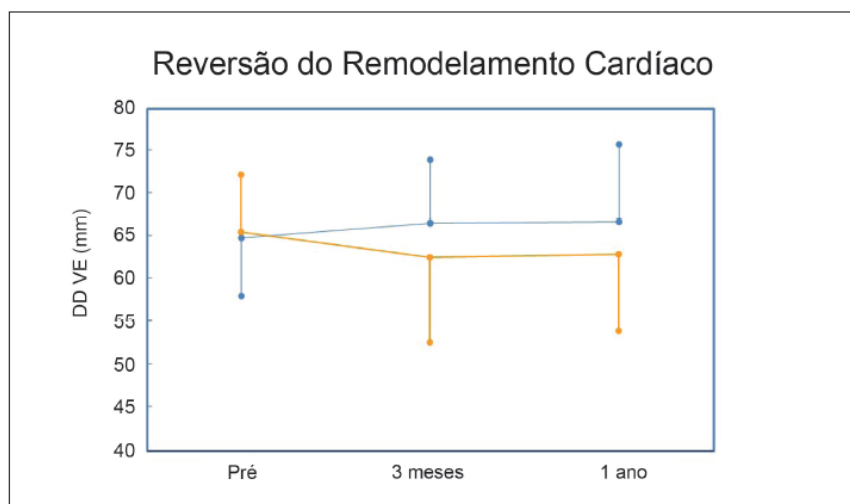
para o RCR aos que respondem bem a terapia, mas a seleção de pacientes ideais continua sendo um desafio clínico.⁸

➤ Bloqueadores neuro-hormonais

Betabloqueadores

Constituem os medicamentos de primeira linha mais relacionados ao RCR, sendo, portanto, recomendados por todas as diretrizes de IC.^{3,16} A atividade adrenérgica aumentada tem um papel importante na remodelação ventricular (Figura 2). Estudos revelam que os BB têm proporcionado uma redução dos diâmetros ventriculares e um aumento da fração de ejeção mais expressivos do que os IECA.⁵ Os três BB mais eficazes na ICFe são o carvedilol, o bisoprolol e o succinato de metoprolol. As diretrizes americana e europeia de IC recomendam que as doses dos BB devam ser tituladas tanto quanto toleradas. No ensaio clínico CIBIS II, a dose alvo de bisoprolol foi aumentada, sendo demonstrada uma melhora no prognóstico em longo prazo da ICFe. Uma crítica à dependência da dose é o fato de que os pacientes que toleram doses mais altas de BBs geralmente são menos graves do que os que não toleram.¹⁶ No estudo MERIT-HF, o tratamento com metoprolol durante seis meses aumentou a FEVE em uma média de 28%. Estudos em animais e humanos evidenciaram que o uso de BB em longo prazo melhora a contratilidade miocárdica e a reserva contrátil.³ Em outro estudo a população pós infarto agudo do miocárdio com disfunção conhecida do VE, em uso de carvedilol, apresentou uma redução de risco relativa na mortalidade por todas as causas de 23% em comparação ao placebo. Além disso, houve menores aumentos no volume sistólico final do VE e aumento da FEVE após seis meses em comparação aos controles.⁸ Swedber et al retiraram os BBs de 15 pacientes com ICFe recuperada (FEVE média $46 \pm 3\%$) e observaram ao ecocardiograma uma redução global da FEVE de $46 \pm 3\%$ a $35 \pm 3\%$ ($p < 0,01$) após uma média de 72 dias depois da retirada de BB. As manifestações clínicas da IC recorreram em nove dos 15 pacientes, com uma morte súbita. Esses estudos sugerem benefício da continuidade do tratamento baseado nas diretrizes atuais para tratamento de IC.³

Figura 2 – Betabloqueadores empregados na dose correta reverterem a dilatação cardíaca, já evidenciada com três meses de tratamento.



Fonte: Melo D et al. JACC 2017; 57 (supl A): ⁵

Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina

Vários estudos demonstraram efeitos precoces e sustentados nas dimensões do VE e da FEVE após o início de IECA ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA).³ Em um estudo, o uso de IECA foi preditivo de RCR apenas na análise univariada. Houve uma tendência para taxas maiores de RCR e menos desfechos relacionados à hospitalização por IC e morte, entretanto, a obtenção de doses-alvo da terapia não foi preditiva de RCR nem de diminuição de eventos cardiovasculares.¹⁴ O estudo SALVAR evidenciou grandes reduções na mortalidade e morbidade do grupo que utilizava captopril após infarto agudo do miocárdio (IAM). Também se evidenciaram reduções nas pressões de enchimento do VE e melhora na capacidade de exercício em relação aos não tratados. O estudo VALIANT com mais de 14.000 pacientes, não encontrou diferenças na eficácia entre valsartan e captopril em doentes com IAM que iniciaram o tratamento dentro de 10 dias. No ensaio clínico OPTIMAL que abrangeu 5770 pacientes pós-IAM, a eficácia do captopril e do losartan foi equivalente em termos de mortalidade por todas as causas, embora houvesse uma tendência de melhores resultados em direção ao captopril.⁸

A ativação neuro-hormonal é atenuada por peptídeos vasoativos, os quais são aumentados pelo BRA ou pela inibição da neprilisina. Comparado apenas com o IECA em monoterapia, uma metanálise concluiu que o BRA junto com o inibidor de neprilisina foi associado à redução de morte e menor hospitalização por IC.⁶ No ensaio PARADIGM-HF, o sacubitril/valsartan reduziu mortalidade por IC em comparação

às doses recomendadas de IECA. No início do tratamento com sacubitril/valsartan, os pacientes apresentaram queda dos volumes finais sistólico e diastólico do VE, resultando em aumento da FEVE. Foi observado incremento de 5% na FEVE após troca de terapia com IECA ou BRA para terapia com sacubitril/valsartan. Em camundongos com IAM que induziu IC, o inibidor de neprilisina combinado ao valsartan resultou em menos fibrose e hipertrofia em comparação com o valsartan isolado, resultando em menor dilatação do VE e uma FEVE mais preservada.¹⁷

Antagonista do receptor da aldosterona

O estudo EPHESUS mostrou uma redução relativa do risco de 15% na mortalidade por todas as causas com o uso do eplerenone em pacientes pós-IAM com FE reduzida. Em um estudo de IC crônica o tratamento com eplerenone não resultou em alterações significativas dos volumes finais sistólico e diastólico do VE em comparação ao placebo, mas mostrou redução na renovação do colágeno intersticial.⁸ Quando os antagonistas do receptor de aldosterona são adicionados à terapia de base com BRA/IECA e BBs, permanecem os efeitos benéficos significantes no volume e função do VE.³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A IC é uma doença progressiva e debilitante, sendo recentemente considerada como epidêmica, pelo fato da população mundial estar envelhecendo e esta síndrome ser mais prevalente em idosos. Conhecer e entender a fisiopatologia do Remodelamento adverso, que leva a todo o quadro clínico, é extremamente importante, pois o objetivo da terapêutica atual é impedir o Remodelamento adverso e promover o Remodelamento Reverso. Diversos estudos evidenciaram diminuição dos diâmetros e dos volumes do VE, além de melhora da FEVE, redução de mortalidade, morbidade, número de internações hospitalares e melhora da qualidade de vida.

Os estudos mais atuais demonstraram que, dentre os fármacos atuantes nas vias neuro-hormonais, os betabloqueadores são recomendados por todas as diretrizes e os que possuem resultados mais consistentes em relação ao RCR. Recentemente, foi lançado o fármaco sacubitril/valsartana, com resultados excelentes acerca do RCR. A sua superioridade na resposta clínica, redução de mortalidade e hospitalização comparativamente aos IECA, corroborou a possibilidade de trocar o IECA pelo sacubitril/valsartana.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):436-539.
3. Nijst P, Martens P, Mullens W. Heart failure with Myocardial Recovery - The Patient Whose Heart Failure Has Improved: What Next? Prog Cardiovasc Dis. 2017;60:226-36.
4. Freire LF, Moscovitch S, Miranda SMR, Ribeiro ML, Rodrigues RC, Mesquita CT. Reverse Left Atrial Remodeling after Treatment with Carvedilol in Patients with HFREF. Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(2):118-27.
5. Reis JRAR Filho, Cardoso JN, Reis CCM, Pereira-Barreto AC. Reversão da Remodelação Cardíaca: um Marcador de Melhor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol. 2015;104 (6):502-6.
6. Sekaran NK, Crowley AL, de Souza FR, Resende ES, Rao SV. The role for cardiovascular remodeling in cardiovascular outcomes. Curr Atheroscler Rep. 2017;19 (5):23.
7. Amorim S, Rodrigues J, Campelo M, Moura B, Martins E, Macedo F, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy-Maintained Subclinical Myocardial Systolic and Diastolic Dysfunction. Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33 (5): 605-13.
8. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction. Curr Cardiol Rep. 2017;19 (8):71.
9. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Remodelação Cardíaca: Conceitos, Impacto Clínico, Mecanismos Fisiopatológicos e Tratamento Farmacológico. Arq Bras Cardiol. 2016; 106(1):62-9.
10. Rodrigues PG, Leite-Moreira AF, Inês Falcão-Pires I. Myocardial reverse remodeling: how far can we go? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016;310(11):1402-22.
11. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JLJ. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2019;7 (9):782-94.
12. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Barison A, Pasanisi E, Petersen C, et al. Effect of Sex on Reverse Remodeling in Chronic Systolic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2017;5 (10):735-42.
13. Cescau A, Van Aelst LNL, Baudeti M, Solal AC, Logeart D. High body mass index is a predictor of left ventricular reverse remodelling in heart failure with reduced ejection fraction. ESC Heart Failure. 2017;4 (4):686-89.
14. Valika A, Paprockas K, Villines D, Constanzo MR. Importance of Baseline Heart Rate as a Predictor of Cardiac Functional Recovery in Newly Diagnosed Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Clin Cardiol. 2018;41(6):752-57.
15. Choi SW, Han S, Shim WJ, Choi DJ, Kim YJ, Yoo BS. Impact of Heart Rate Reduction with Maximal Tolerable Dose of Bisoprolol on Left Ventricular Reverse Remodeling. J

Korean Med Sci. 2018;33 (25):171.

16. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Kato NP, Komuro I. High dose β -blocker therapy triggers additional reverse remodeling in patients with idiopathic non-ischemic cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2016;57(6):717-24.

17. Martens P, Belien H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The Reverse Remodeling Response to Sacubitril/Valsartan Therapy in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(4): e12435.

COMPLICAÇÕES DAS COLECISTECTOMIAS VIDEOLAPAROSCÓPICAS NO HCTCO.

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF VIDEO LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN HCTCO.

Natália T. Troncoso¹; Luís Gustavo de Azevedo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Colecistectomia; laparoscópica.
Keywords: Cholecystectomy; laparoscopic.

RESUMO

Introdução: A colecistectomia é uma cirurgia bastante recorrente em todo o mundo, com o percentual de complicações baixo. Porém, algumas complicações podem ter o prognóstico ruim, devido a gravidade de seus desdobramentos. Alguns fatores parecem contribuir para a ocorrência das complicações. Dentre os fatores relacionados estão a idade avançada, comorbidades e complicações perioperatórias. **Objetivo:** Associar os fatores de risco que estejam relacionados a maior incidência de complicações da cirurgia de colecistectomia laparoscópica no HCTCO no município de Teresópolis. **Métodos:** Foram elegidos artigos das bases de dados nacionais e internacionais como Scielo, MEDLINE, Lilacs e revista eletrônica da UERJ. **Resultados:** A dor foi o principal sintoma encontrado tanto entre as complicações quanto nas cirurgias realizadas se intercorrências. Os fatores de risco encontrados foram inúmeros, porém nenhum se mostrou como fator precipitante para a ocorrência de complicações. Identificou-se pela revisão bibliográfica realizada alguns fatores que possam contribuir com a prevalência das complicações pós-cirúrgicas da colecistectomia laparoscópica, como idade avançada, cirurgia de caráter emergencial, comorbidades adjacentes e sexo masculino. **Conclusão:** Dessa forma, foi visto que os números de complicações encontradas no HCTCO concordam com a prevalência mundial, com um percentual bem pequeno de complicações. E além disso, não foram identificados fatores de risco que influenciem diretamente nas complicações ocorridas.

ABSTRACT

Introduction: Cholecystectomy is a very recurrent surgery worldwide, with a low complication rate. However, some complications may have a poor prognosis due to the

¹ Acadêmica do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

² Médico Cirurgião geral, professor do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

severity of their consequences. Some factors seem to contribute to the occurrence of complications. Related factors include advanced age, comorbidities and perioperative complications. **Objective:** To associate risk factors that are related to the higher incidence of complications of laparoscopic cholecystectomy surgery at HCTCO in the municipality of Teresópolis. **Methods:** Articles from national and international databases such as Scielo, MED LINE, Lilacs and UERJ electronic journal were chosen. **Discussion:** The literature review identified some factors that may contribute to the prevalence of postoperative complications of laparoscopic cholecystectomy, such as advanced age, emergency surgery, adjacent comorbidities and male gender. **Conclusion:** Thus, the number of complications found in HCTCO coincide with the world's prevalence, that represents small percentage. Besides, there were no evidence of risk factors that influenced directly in the complications that occurred.

INTRODUÇÃO

A colecistectomia laparoscópica é uma cirurgia realizada em todo o mundo, representando o tratamento mais escolhido, com cerca de 75% das indicações cirúrgicas de vesícula.¹ Nos EUA chegam a ocorrer, aproximadamente, 700.000 cirurgias de colecistectomias por ano.¹ Cerca de 90% das causas ocorrem devido a litíase biliar, patologia bastante recorrente². Em estudos de bases populacionais, o risco de mortalidade pós-operatória de uma Colescistectomia por litíase biliar foi considerada em torno de 0,1% e 0,7%.³ Como consequência dos grandes números dos procedimentos realizados, as complicações também passam a se tornar mais visíveis. Sua prática está associada a um baixo incidência de eventos adversos, com pequeno número de complicações.³ A mortalidade pós-operatória não é comum, mas mesmo que rara, é considerada como menos aceitável do que a mortalidade após a cirurgia de uma patologia potencialmente fatal.³

As complicações da cirurgia do trato biliar por laparoscopia são inerentes ao próprio risco cirúrgico.¹ As lesões específicas são por agulha do trocarte e insuflação, levando a perfuração visceral, ocorrendo em 0,1 a 0,3% das cirurgias e lesão vascular intra-abdominal maior em 0,4% dos procedimentos laparoscópicos.¹ Somado a essas, ainda existe a possibilidade de herniação no local do trocarte, de 0,1 a 0,5% dos casos.¹

Além dessas, algumas das adversidades da cirurgia em si são dadas por vazamento de bile, lesão do ducto biliar comum e lesão intestinal, o que sugere a importância da avaliação da gravidade da inflamação.⁴ Além das complicações pós-operatórias precoces, há também o risco de sequelas a longo prazo, como colangite e

estenoses do ducto biliar.⁴

Os vazamentos biliares estão diretamente ligados as complicações cirúrgicas hepatobiliares, ocorrendo em até 2% das colecistectomias, por lesão dos ductos biliares.⁵ Tais acontecimentos, como vazamentos biliares e lesões nas vias biliares estão sendo mais observados nesta era da colecistectomia laparoscópica do que na era da colecistectomia aberta.⁷

Com tudo, alguns fatores parecem contribuir para a ocorrência das complicações.³ Dentre os fatores relacionados encontram-se a idade avançada, comorbidades e complicações perioperatórias que se mostraram risco importante no pós-operatório de mortalidade após a realização de uma colecistectomia laparoscópica.³ A mortalidade neste tipo de cirurgia se mostrou baixa, devido a seleção cuidadosa dos pacientes para a realização deste procedimento.³

OBJETIVO

Relacionar as principais causas das complicações cirúrgicas após a realização da colecistectomia por laparoscopia e dados epidemiológicos de morbimortalidade do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano - HCTCO.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (Scientific Eletronic Library Online), MED LINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica) e Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), com os seguintes descritores: colecistectomia e laparoscopia. Foram selecionados artigos dos últimos cinco anos, do período de 2014 a 2018, com exceção de um artigo do ano de 2010, pelo seu conteúdo bastante relevante.

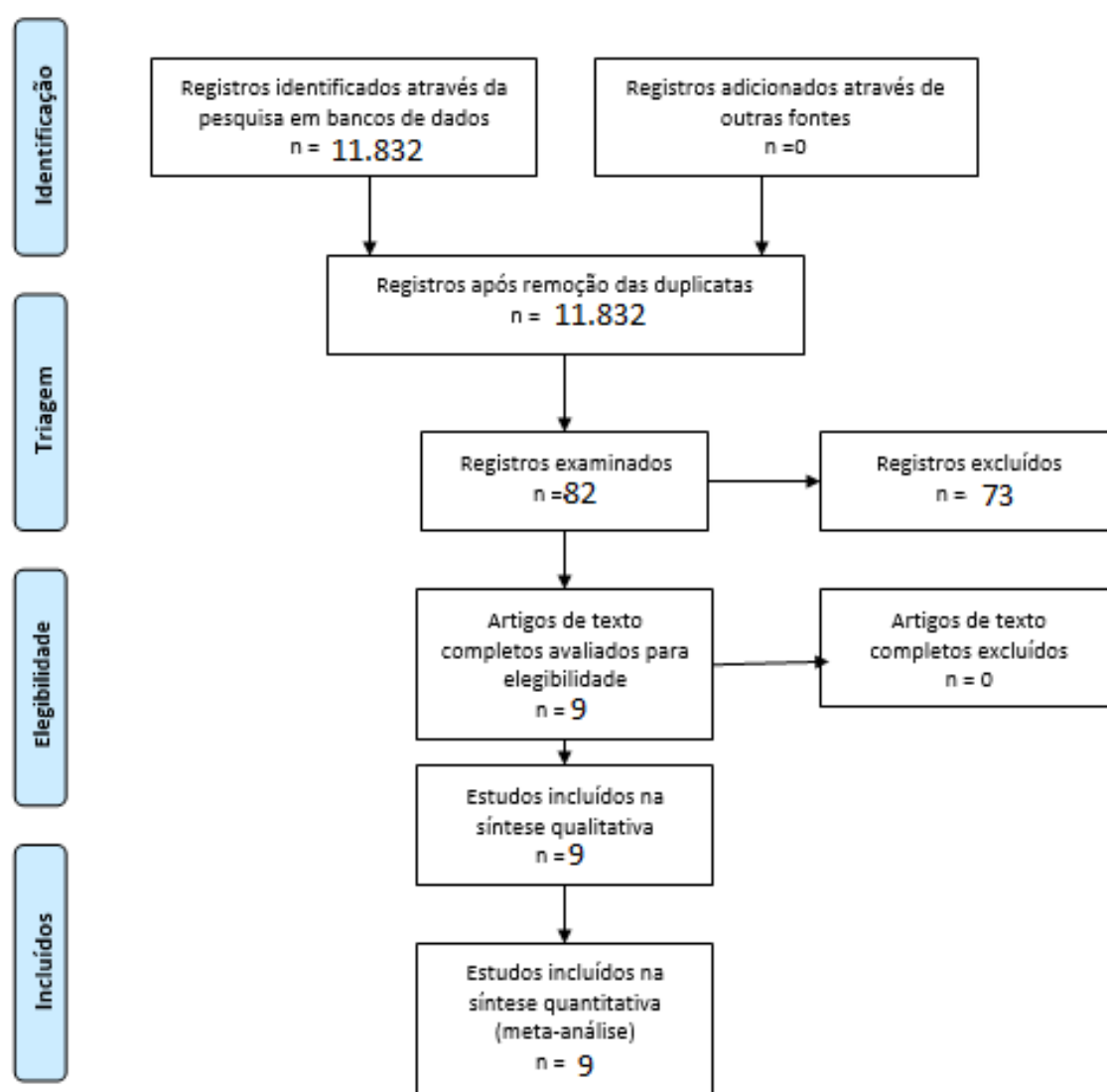
A partir dessas descrições foram encontrados 11.832 artigos, em que foram empregados os seguintes filtros: (I) conter o assunto principal, (II) disponibilidade da versão completa, (III) idioma português, inglês e espanhol, (IV) conter as palavras chaves, (V) e temas como: complicações pós-operatórias, predileção; etiologia, prognóstico ou diagnóstico. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo – de modo a encaixar nos filtros propostos. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra. Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 15 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

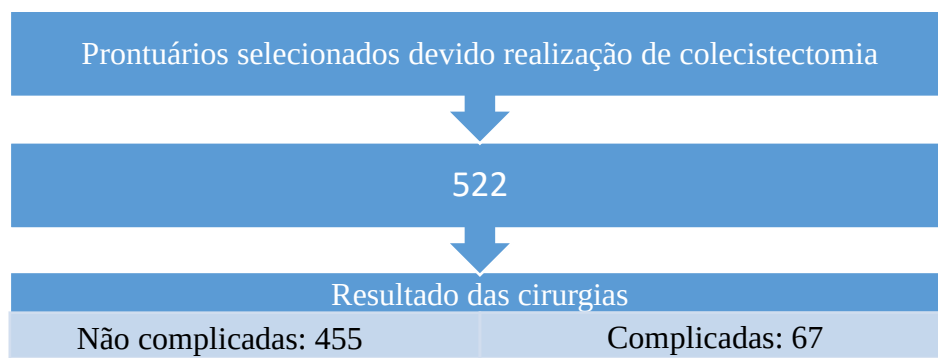
Após a aprovação pelo conselho de ética do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano - HCTCO e pela plataforma Brasil, o trabalho teve início em agosto

de 2018 com a busca ativa dos prontuários do período de 13 de janeiro de 2013 a 15 de janeiro de 2015, no arquivo do hospital, e avaliadas as cirurgias que ocorreram devido a colelitíase.

O estudo realizado foi observacional do tipo retrospectivo, onde o nicho de investigação foi realizado no registro médico dos pacientes do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano - HCTCO, no município de Teresópolis, estado do Rio de Janeiro. Os métodos utilizados para avaliação dos dados foram análise dos prontuários, exame físico descrito, exames laboratoriais, de imagem e o prognóstico descrito, indicando se houve complicação ou não.

Foram separados 522 prontuários. Após a análise dos dados de cada paciente como: o tipo de cirurgia realizado, as indicações cirúrgicas, sintomas apresentados, exames laboratoriais, fatores de risco, idade, complicações e a comorbidades. Foram utilizados como parâmetro laboratoriais os valores utilizados pelo laboratório do HCTCO.

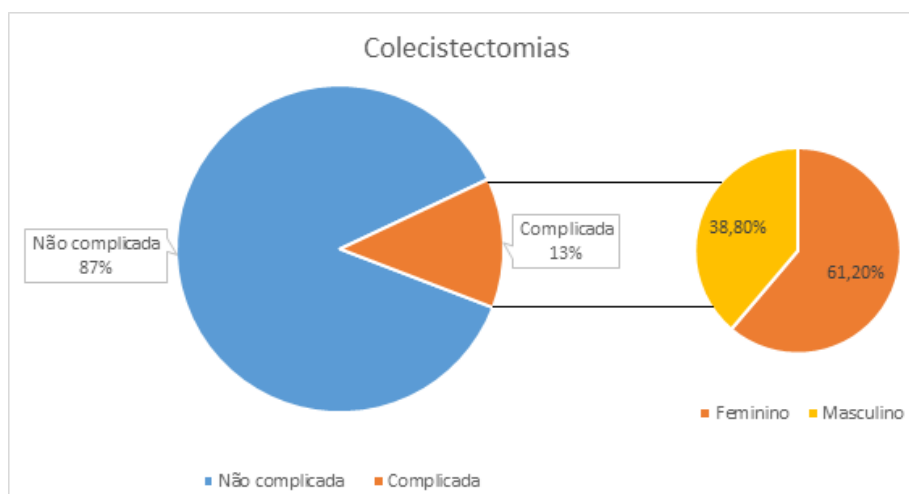




RESULTADOS

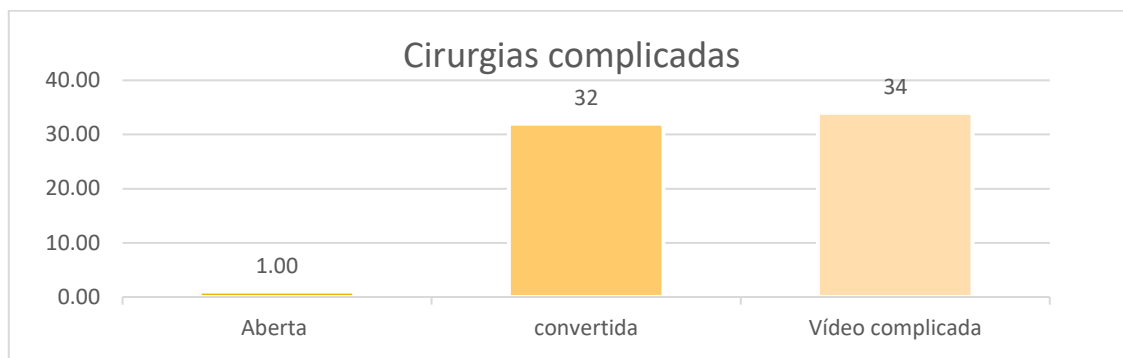
Após as análises dos prontuários cedidos pelo HCTCO foi visto que o número de cirurgias realizadas devido a colelitíase é bastante relevante, alcançando em um período de um ano e meio, tempo selecionado para análise, um número de 522 cirurgias de colecistectomias. O que nos mostra a prevalência também no HCTCO dessa patologia, se equiparando a ocorrência mundial.

Dos 522 prontuários analisados, 67 prontuários foram classificados com complicações cirúrgicas, com um valor percentual de 13%. Os 455 prontuários restantes, cerca de 87% ocorreram sem complicações e com os prognósticos esperados.

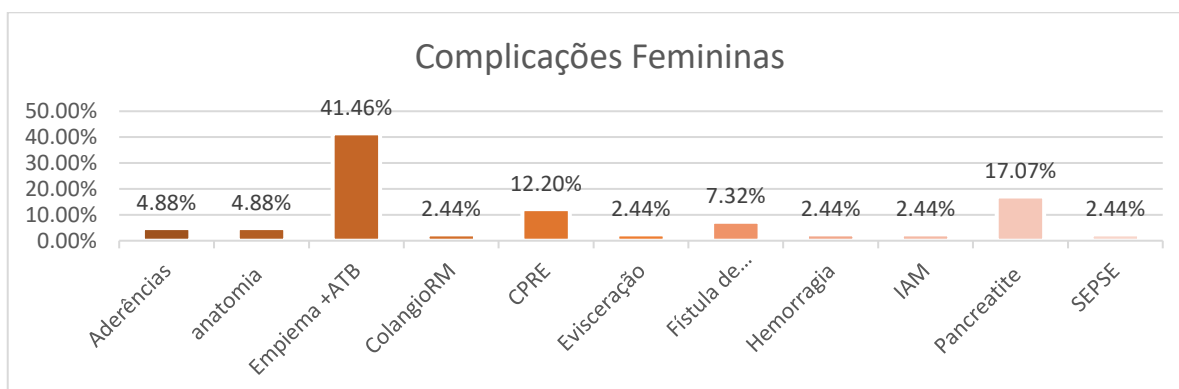


Em relação as complicações dos 67 prontuários, 13% do total, ocorreram mais em mulheres, 41 prontuários, responsáveis por de 61,20% e os homens com 26 prontuários, 38,80% das complicações.

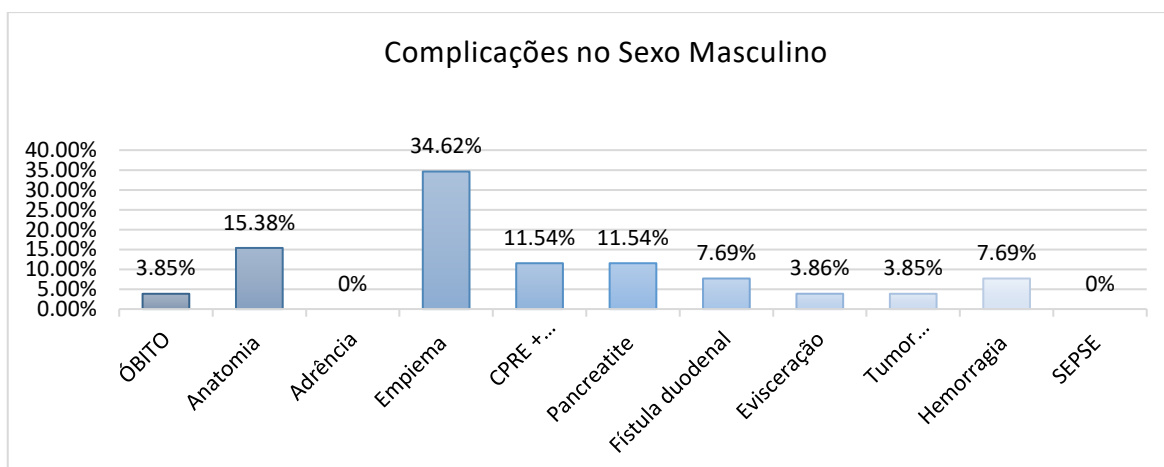
Destes 67 prontuários com cirurgias complicadas 34 pacientes com complicações não evoluíram com a necessidade de conversão para cirurgia abdominal. Porém 32 pacientes com cirurgias complicadas foram convertidas da videolaparoscopia para colecistectomia aberta para controle e correção das complicações. E três pacientes iniciaram as cirurgias com método convencional e também tiveram complicações.



As complicações no sexo feminino foram de 7,9% do total das cirurgias e o sexo masculino com percentual de 5,1 % também do total de cirurgias realizadas. No sexo feminino a maioria das complicações observadas ocorreram devido a empiema com 42%; pancreatite 17%; CPRE + papilotomia em 12%; e fístula de duodeno em 7%. Apenas dos 7,9% das cirurgias complicadas no sexo feminino, apenas 2,12% apresentaram hipertensão arterial, o maior percentual dentro dos fatores de risco, foi dado por mulheres que não possuíam fatores de risco.

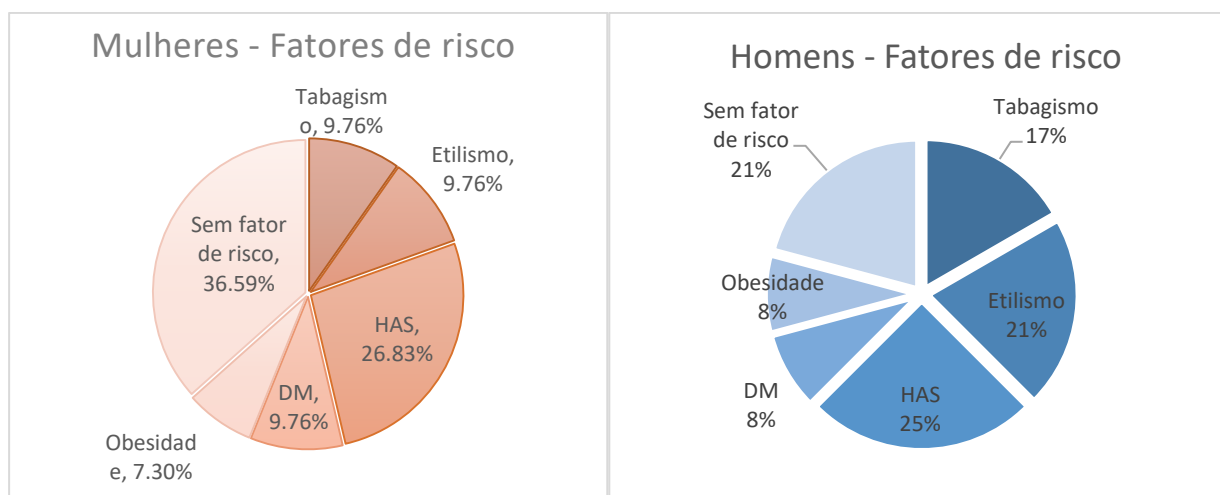


No sexo masculino ocorreram devido ao empiema, cerca de 34,6% de cirurgias com complicações. Dificuldade anatômica com 15,4% pancreatite 11,5%; CPRE + papilotomia em 11,5%; e fístula de duodeno com 7%.

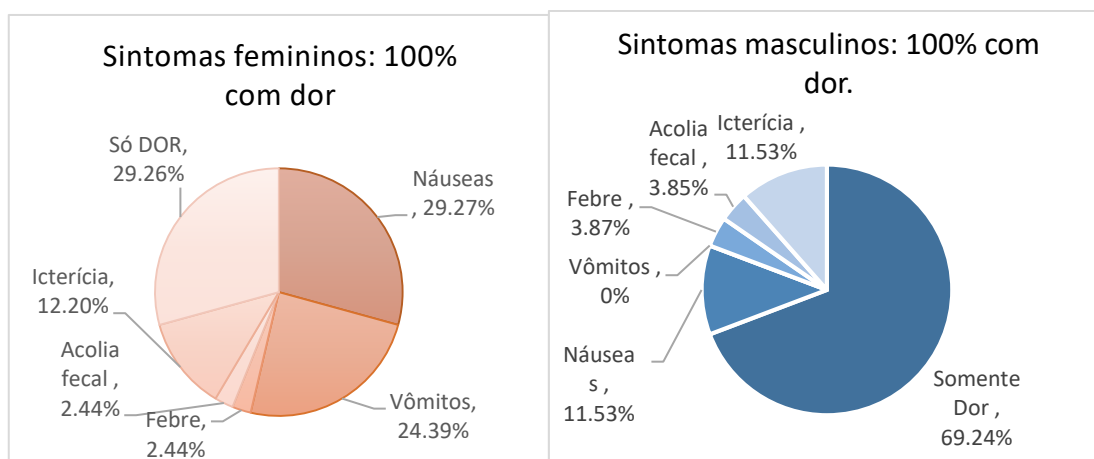


Dentre os fatores de risco analisados relacionados com as cirurgias que complicaram, cerca de 25% tinham hipertensão arterial sistêmica, e cerca de 22% não

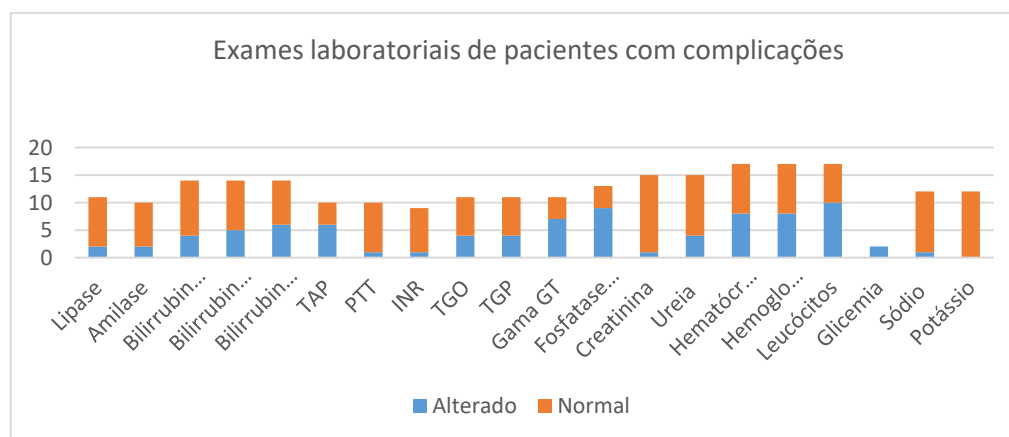
tinham comorbidades, além dos 18% que faziam o uso constante de bebida alcoólica.



Quando analisados os sintomas apresentados pelos pacientes que obtiveram complicações perioperatórias, a dor foi o sintoma universal estando presente em 100% dos pacientes que tiveram complicações cirúrgicas. As náuseas e vômitos também apresentaram números relevantes.



Também foram analisados os dados laboratoriais dos pacientes que tiveram complicações, dentre eles a leucocitose esteve presente em grande parte dos pacientes com complicações. Nem todos os prontuários continham dados laboratoriais.



DISCUSSÃO

As operações na árvore biliar estão entre os procedimentos abdominais mais comuns realizados em todo o mundo.¹ Cerca de 700.000 colecistectomias são realizadas nos EUA a cada ano, onde, aproximadamente, 75% delas ocorrem por vídeo laparoscopia.¹ A principal indicação desta cirurgia é a colelitíase sintomática, onde quase todos os pacientes com patologia do trato biliar podem recorrer a essa cirurgia, mesmo obesos mórbidos, a colecistite aguda, doença hepática crônica ou gravidez.¹ As contraindicações encontradas são a inexperiência do cirurgião, a incapacidade de identificar todas as estruturas anatômicas envolvidas e a incapacidade de tolerar pneumoperitônio ou anestesia geral.¹

A colecistite aguda é uma patologia prevalente mundialmente presente nas emergências.² Na maioria dos casos é ocasionada pela inflamação da parede da vesícula, secundária à impactação de um cálculo no ducto cístico obstruindo-o, levando a um quadro de dor repentina e aguda.² A litíase biliar representa 90% das ocorrências.²

A primeira diretriz internacional para o diagnóstico e tratamento da colecistite aguda foi estabelecida pelo guideline de Tokyo em 2007, revisado em 2013. Tal diretriz recomenda os critérios de classificação da gravidade da doença mediante aos sintomas físicos e exame físico, exames de sangue e de imagem sendo dividida em três níveis: grau I - leve, grau II – moderado e grau III – grave.⁴ O guideline também deixa clara a importância da cirurgia videolaparoscópica ser realizada por centros médicos onde cirurgiões experientes saibam operar, evitando complicações.⁴

A colecistectomia laparoscópica é um dos procedimentos cirúrgicos mais executado desde a sua introdução no final da década de 1980 e tem sido o tratamento padronizado para a colecistite aguda ou cálculos biliares sintomáticos⁷. Além disso, sua prática está associada a um baixo risco de extensos eventos adversos.³ Uma complicação que leve a mortalidade pós-operatória após uma condição benigna, mesmo que rara, é dada como menos aceitável do que a mortalidade após a cirurgia de uma patologia potencialmente fatal.³ Em estudos de bases populacionais, o risco de mortalidade pós-operatória de uma Colecistectomia por litíase biliar foi considerada em torno de 0,1% e 0,7%.³ A introdução da colecistectomia laparoscópica não alterou as taxas de mortalidades já existentes.³

As vantagens deste método comparado à colecistectomia aberta abrangem redução na internação hospitalar, redução da dor pós-operatória, além de menor morbidade.⁴ Apesar de suas vantagens, a laparoscopia, muitas vezes, apresenta certa

dificuldade aos cirurgiões.⁴ Todos os pacientes indicados à colecistectomia laparoscópica devem ser informados sobre os possíveis riscos desta cirurgia e à potencial conversão para uma colecistectomia aberta, assim como o risco de complicações.¹

De acordo com ensaios clínicos randomizados observados, alguns médicos encontraram impedimentos em prosseguir com a cirurgia devido a incapacidade de identificar corretamente a anatomia do triângulo de Calot, em decorrência da inflamação extensa.⁴ Tal situação, presente em pacientes graves, acaba causando um aumento na taxa de complicações da cirurgia por vídeo laparoscopia.⁴ Algumas das adversidades ocorrem pelo vazamento da bile, lesão do ducto biliar comum e lesão intestinal, tornando a cirurgia mais complicada devido à gravidade da inflamação.⁴ Além das complicações pós-operatórias precoces, há também o risco de sequelas a longo prazo, como colangite e estenoses do ducto biliar.⁴

Os vazamentos biliares estão diretamente ligados aos efeitos adversos de cirurgias hepatobiliares, ocorrendo em até 2% das colecistectomias, por lesão dos ductos biliares.⁵ Tais acontecimentos, como vazamentos biliares e lesões nas vias biliares estão sendo mais observados com o advento da colecistectomia laparoscópica do que com a colecistectomia aberta.⁷ Quando se hierarquiza as complicações que mais ocorrem, o vazamento da bile foi o principal sintoma, com 60% de ocorrência, e a septicemia ou peritonite em cerca de 13%.⁷ Achados desse estudo apontam que mais de 50% das lesões dos ductos biliares ou dos vazamentos após a colecistectomia estavam relacionados ao ducto cístico ou à presença de ductos biliares aberrantes no leito da vesícula biliar.⁷

Os relatos de vazamento biliar pós-operatório estão presentes em cerca de 0,02% a 2,7% de todas as colecistectomias laparoscópicas, com os sintomas característicos de dor no ombro ou dor abdominal, febre, leucocitose e hiperbilirrubinemia.¹ Os vazamentos podem ocorrer a partir do ducto cístico remanescente, do leito da vesícula biliar ou por lesão do ducto biliar comum.¹ O vazamento do ducto cístico é consequência da falha na aplicação do clipe ou por reposicionamento do clipe após melhora da inflamação aguda e diminuição do edema.¹ Entretanto, a maioria dos vazamentos de bile são cicatrizados espontaneamente em caso de drenagem externa efetiva e de não haver obstrução do ducto biliar distal.¹

Já a efusão biliar com queda de cálculos na cavidade abdominal é uma das menores complicações das colecistectomias laparoscópicas, mas que pode ser tornar

grave se a cavidade não for lavada e as pedras removidas.⁸ A queda de pedras e derrame biliar por perfuração vesicular ocorrem em cerca de 10% a 32% das intervenções cirúrgicas.⁸ Muitos pacientes apresentam icterícia após o procedimento, passando a necessitar da realização da CPRE para descartar a lesão do canal biliar.⁸ Gases anestésicos como o halotano, óxido nitroso e tiopental são identificados como possíveis causadores da icterícia pós cirúrgica.⁸ Tal informação se torna extremamente relevante em um cenário, onde o acesso a medicamentos sem esse efeito colateral é limitado.⁸ Além disso, em um estudo comparativo, com 286 pacientes, foram encontrados aumento nas transaminases hepáticas durante as primeiras 48 horas de pós-operatório em pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica em relação a colecistectomia aberta.⁸ Na maioria dos pacientes, essa alteração foi transitória com normalização dos valores em 7 dias.⁸

Um estudo americano realizado com mais de 83.000 pacientes, encontrou cerca de 60% dos vazamentos relacionados ao ducto cístico.⁷ Alguns fatores de risco têm sido relacionados as possíveis complicações cirúrgicas, como idade, sexo, colecistite crônica, e cálculos biliares impactados dentro da bolsa de Hartmann.⁷ Somado a esses fatores, a incidência das anomalias e variações anatômicas dos ductos biliares ou vascular são bem comuns, sendo caracterizadas como fontes iminentes de complicações operatórias, assim como colecistite crônica e aderências.⁷

Normalmente, as lesões iatrogênicas do ducto biliar comum ou ducto hepático direito, são severas, requerendo reparo cirúrgico.⁷ Além disso, a colangite também passa a ser uma complicação recorrente mediante a estenose pós-operatória após reparo cirúrgico dos ductos biliares comuns.⁷ Algumas das razões para o desenvolvimento dessas estenoses podem ser dadas por falhas técnicas durante a reconstrução, desconhecimento do suprimento sanguíneo ou danos extensos que tornam as anastomoses difíceis.⁷ Lesões importantes no ducto biliar podem ter consequências muito severas, alterando significativamente a qualidade de vida do paciente.⁷ Isso é especialmente relevante ao se tratar de pacientes idosos, que toleram mal a sepse e reoperações no pós-operatório.⁷

As complicações da cirurgia do trato biliar por laparoscopia são dadas pelo próprio risco cirúrgico, assim como na cirurgia aberta e pela técnica utilizada.¹ As lesões específicas são por agulha do trocarte e insuflação, levando a perfuração visceral, ocorrendo em 0,1 a 0,3% das cirurgias e lesão vascular intra-abdominal maior em 0,4% dos procedimentos laparoscópicos.¹ Somado a essas, ainda existe a possibilidade de

herniação no local do trocarte, de 0,1 a 0,5% dos casos.¹

Podem ocorrer alterações fisiológicas em resposta ao pneumoperitônio, realizado em virtude da necessidade da ampliação da cavidade abdominal para a cirurgia laparoscópica.¹ Uso de CO₂ leva à hipercapnia nesse procedimento, aumenta a ventilação em até 60% e ativa o SNS, que causa um aumento da pressão arterial, contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e arritmias.¹ Também sensibiliza o miocárdio às catecolaminas, e o aumento da pressão intra-abdominal mediante a insuflação com o CO₂ pode levar a alterações cardiovasculares, respiratórias e neurológicas significativas.¹ Acarreta ainda, uma dor na ponta do ombro decorrente do alongamento do peritônio sub diafragmático após o pneumoperitônio.¹

As complicações vasculares são recorrentes e a hemorragia intra operatória ou pós-operatória é normalmente consequência de uma lesão na artéria hepática direita ou da artéria hepática própria, bem como do leito hepático.¹ Caso o sangramento não for contido com clipe ou eletrocautério, se faz necessário a abertura da cavidade.¹

Alguns aspectos têm sido relacionados com as ocorrências das complicações pós-operatórias, como o tempo cirúrgico e perda de sangue.⁴ Além disso, o tempo entre o início dos sintomas e a realização da colecistectomia laparoscópica foi relatada como um fator de risco para a conversão em uma cirurgia aberta. Este intervalo variou entre 48 e 96 horas, período em que ocorre a fase edematosa, antecedendo a fase de forte aderência, sendo assim, é indicado pelo guideline a cirurgia laparoscópica precoce.⁴

Determinados autores sugerem que o sexo masculino também possa ser um fator relevante para a inflamação grave da vesícula biliar na colecistite aguda, predispor complicações cirúrgicas por videolaparoscopia e maior taxa de conversão para colecistectomia.⁴ As explicações foram dadas mediante a comparação entre a atenção dada à saúde pelos sexos feminino e masculino, onde os homens deram pouca atenção aos seus sintomas, tendo como consequência uma visita ao hospital mais tardia.⁴ Um intervalo prolongado devido à demora ao auxílio médico entre o início dos sintomas e a realização da colecistectomia laparoscópica parece influenciar no maior número de complicações neste sexo.⁴ Lembrando que pode haver outras explicações, porém até então não encontradas.⁴ Outros estudos também indicam a idade avançada, níveis elevados de proteína C reativa e alta dos leucócitos os fatores de riscos principais.⁴

Estudos padronizados sobre as indicações, complicações e resultados da cirurgia da vesícula biliar são realizados por diversas instituições.³ A Suécia, por exemplo, realiza em seus registros (GallRiks) pesquisas baseadas no sexo do paciente,

histórico médico, classificação da sociedade americana de anestesiologia (ASA), indicação cirúrgica, tipo de procedimento e complicações perioperatórias.³ A partir destes dados, puderam quantificar as complicações e até mesmo a mortalidade prevalentes após a colecistectomia laparoscópica.³ E os fatores que se mostraram diretamente ligados a esses resultados são: pacientes com mais de 70 anos de idade, pacientes com insuficiência cardíaca de grau três ou superior, ASA III ou maior, cirurgia aguda, cirurgia aberta e complicações perioperatórias.³

Neste mesmo estudo, foi realizada a comparação entre os dois procedimentos mais escolhidos para a resolução da patologia, a colecistectomia laparoscópica e a Colescistectomia aberta.³ Onde a mortalidade se mostrou mais acentuada no procedimento realizado de forma tradicional, aberta.³ Ainda sim, cerca de 11% das mortes nos primeiros 30 dias de cirurgia, neste mesmo estudo, foi em decorrência de complicações pós-operatórias.³ Além disso, complicações médicas pós-operatórias como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória e renal, hemorragias e septicemia foram complicações comuns que progrediram para o óbito.³ O que passa a sugerir uma seleção mais minuciosa dos pacientes na escolha para cada tipo de cirurgia.³

Estudos realizados com pacientes com indicação de colecistectomia laparoscópica, apontam que a ansiedade também influencia no pós-operatório dos pacientes negativamente.⁹ Onde este transtorno de humor, se manifesta com componentes do sistema nervoso autônomo, como estresse, desconforto e nervosismo.⁹ Dos resultados obtidos, o fator mais imprevisível para a ansiedade é a operação laparoscópica.⁹ Sendo assim, pacientes ansiosos apresentam maiores probabilidade de apresentarem náuseas e vômitos no pós-operatório, necessitam de dosagens maiores de agentes para alívio da dor, e permanecem internados pós-cirurgia por um período mais longo.⁹

A baixa escolaridade também se mostrou um fator efetivo no aumento da ansiedade pré-operatória.¹⁰ Assim, se torna clara a necessidade de o médico passar segurança e explicar o procedimento, de forma a esclarecer todas as dúvidas e anseios do paciente, visto que a ansiedade pode lentificar o processo de recuperação pós-cirúrgico.¹⁰ Alguns cirurgiões muitas vezes pretendem realizar a colecistectomia por videolaparoscopia somente após a inflamação desaparecer, podendo levar até seis semana, evitando o risco de complicações, como por exemplo de danificar o ducto biliar, exigindo uma nova cirurgia reparadora.¹¹

Pesquisa realizada com pacientes em cirurgia eletiva de colecistectomia laparoscópica, sem comorbidades importantes como: diabetes mellitus, insuficiência renal, uso de corticoides crônico e doença do refluxo, mostraram resultados positivos com restrição tardia pré-operatória de soluções enriquecidas com carboidratos e proteínas. Alegam redução das complicações, melhora da recuperação pós-operatória e dos sintomas gastrointestinais.⁶ Os pacientes analisados, 38 pacientes, foram divididos em dois grupos. O grupo A (n=17) com condições regulares de jejum a partir das 22 horas da noite anterior em internação hospitalar e o grupo B que recebeu 200 ml de solução de carboidratos e proteínas 2 horas antes do procedimento, mas também seguiam internados.⁶

Como resultado, o grupo B que fez a ingesta da solução 2 horas antes da operação apresentou menores níveis de insulina e resistência à insulina no pós-operatório, decréscimo de insulina em 13,2% e aumento da glicemia pós-operatório de 23,6 %.⁶ Já no grupo A, ocorreu maior nível de insulina e resistência à insulina em números significativos, um aumento da insulina em 10,4% e aumento da glicemia pós-operatório e 28,8%.⁶ Assim, o resultados desses estudos prospectivos e randomizados mostraram que a redução do jejum pré-operatório por 2 horas antes da colecistectomia videolaparoscópica apresentou menor resistência à insulina, e como consequência uma menor resposta orgânica ao trauma cirúrgico.⁶ Além disso, estes pacientes não demonstraram sinais de regurgitação e/ou broncoaspiração na indução anestésica, nem aumento da mortalidade.⁶ Somado a isso, obtiveram menores complicações gastrintestinais e um dia a menos de internação hospitalar.⁶

Além disso, temos que lembrar que o diagnóstico e o tratamento precoce da colelitíase sintomática são apontados como a principal forma de prevenção secundária da neoplasia da vesícula biliar, apesar de rara, tem caráter agressivo e com baixa sobrevida.¹² Levando-se em consideração a realidade brasileira, a indicação cirúrgica se impõe pela dificuldade de se conseguir leitos para cirurgias eletivas. Recomenda-se então, a cirurgia precoce nos casos de colecistite aguda.¹³

A lesão iatrogênica de vias biliares constitui-se em uma de suas mais temidas complicações. A incidência de lesão de via biliar é em torno de um para cada 800 procedimentos.¹⁴ Com tudo, as lesões dos ductos biliares não são tão comuns após a colecistectomia laparoscópica, porém quando ocorrem, representam 50% das complicações pós-cirúrgicas.⁷ Dessa forma, fatores como a idade avançada, cirurgia de emergência, comorbidades adjacentes e complicações perioperatórias foram fatores de

risco importantes para o pós-operatório de mortalidade após a realização de uma colecistectomia laparoscópica.³ A mortalidade neste tipo de cirurgia se mostrou baixa, devido a seleção cuidadosa dos pacientes para a realização deste procedimento.³ O que nos mostra a necessidade de dar atenção aos fatores de risco, como ASA, idade avançada e complicações.³ Ainda sim, está claro que os melhores resultados são dados pela videolaparoscopia, estando associados à menor incidência de dor pós-operatória e complicações infecciosas, menor tempo de internação hospitalar e de retorno às atividades laborais.¹⁵

De acordo com o que foi analisado de nos dados coletados através dos prontuários do hospital HCTCO em relação aos dados da literatura, há uma discrepância em relação aos estudos internacionais, onde homens poderiam estar mais propensos a piores prognósticos devido à demora para buscar tratamentos. Porém, no HCTCO o maior número de complicações foi encontrado em mulheres.

Assim como entre os resultados das complicações que mais ocorreram em ambos os sexos, as infecções são as que mais ocorreram, tanto na literatura revista quanto no HCTCO. Além disso, os fatores de risco que poderiam estar envolvidos em um pior prognóstico cirúrgico não mostraram um impacto direto e nem mesmo números relevantes,

Assim, pode ser observado que mesmo sem números que possam indicar algum comportamento/comorbidade como fatores de risco, a hipertensão arterial, dentre todos os fatores analisados, foi a que se esteve presente em maior número, mesmo sem expressar um valor suficiente para ser correlacionado com a causa da doença. Assim como no sexo feminino, os fatores de risco também não se mostraram significativos. As comorbidades não se mostraram associadas às complicações.

Alguns parâmetros evidenciados nos artigos internacionais, como a disponibilização de alimentos em horas que antecedem a cirurgia para diminuir a resposta metabólica ao trauma cirúrgico medidos pelos níveis de insulina não puderam ser avaliados e comparados, pois no HCTCO não foram utilizadas técnicas como essa.

Os pacientes do HCTCO também não obtiveram consultas com psicólogos a fim de avaliar o estágio de ansiedade em que se encontravam.

Dessa forma foi possível analisar que grande parte dos pacientes que foram submetidos a cirurgias de colecistectomia obtiveram melhores resultados, onde a grande maioria, 87 % não resultou nenhuma complicação. Os que apresentaram complicações cirúrgicas não tiveram fatores de riscos de grande expressão para serem dados como

fatores de mal prognóstico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise inicial deste presente estudo, embasado nas revisões científicas mais recentes, foi constatado que a prática da colecistectomia laparoscópica como procedimento terapêutico é muito recorrente. Assim, mesmo com baixas estatísticas de complicações nesse procedimento, quando estas ocorrem precisam ser identificadas precocemente, para que se obtenha o melhor prognóstico possível. Mediante a isso, as complicações mais comuns são dadas por: lesão da árvore biliar, vazamento de bile na cavidade, perfuração de órgãos, colangite, lesão de vasos sanguíneos, clamp de estruturas errôneas e septicemia. São prognósticos que exigem um tratamento, muitas vezes cirúrgicos, e acompanhamento médico.

Contudo, visto a importância e prevalência desta cirurgia, se mostra relevante a pesquisa dos fatores de risco que possam estar atrelados a maior probabilidade da ocorrência de complicações pós-cirúrgicas após a colecistectomia laparoscópica no município de Teresópolis, no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano.

Dessa forma foi possível analisar que grande parte dos pacientes que foram submetidos a cirurgias de colecistectomia tiveram bons prognósticos, onde a grande maioria, 87 % não apresentou nenhuma complicação. Os que apresentaram complicações cirúrgicas não apresentaram fatores de riscos em grande expressão para serem dados como fatores de mal prognóstico. Assim, torna-se provável uma maior predisponibilidade genética para a ocorrência de litíase biliar com evolução complicada, visto que não foram encontrados fatores diretamente ligados aos desfechos ruins.

Com tudo ao relacionarmos os dados colhidos no HCTCO com a bibliografia internacional, podemos ver que muito se repete, onde as complicações não possuem números expressivos, assim como o número de morte que foi um paciente de 522 analisados, computando um valor de 0,19% se equiparando aos valores internacionais. E as complicações que ocorreram não foram recorrentes, e entre as mais relevantes, como a infecção perioperatória, que ocorre devido ao tempo de evolução da doença, a técnica cirúrgica utilizada e a higienização das mãos para a limpeza do curativo. Dessa forma, pode-se concluir que o HCTCO se encontra nos mesmos parâmetros internacionais e até mesmo com menos complicações quando comparadas com as citadas nos artigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao professor Drº Carlos Pereira Nunes pelo auxílio da estruturação do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Bhoorasingh P, McCartney T, Simpson LK. Jaundice post laparoscopic cholecystectomy. *West Indian med.j*, Mona, v. 59, n.1, Jan. 2010. Available from http://caribbean.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004331442010000100019&lng=en&nrm=iso. access on 31 May 2018.
2. Maya MCA, Freitas RG, Pitombo MB, Ronay A. Colecistite aguda: diagnóstico e tratamento. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2009;8(1):52-60. http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=169
3. Sandblom G, Videhult P, Guterstam Y, Svenner A, Sadr-Azodi O. Mortality after a cholecystectomy: a population-based study. *HPB* 2015, 17, 239–243 © 2014 International Hepato-Pancreato-Biliary Association. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333785/pdf/hpb0017-0239.pdf>
4. Inoue K, Ueno T, Douchi D, Shima K. Risk factors for difficulty of laparoscopic cholecystectomy in grade II acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines 2013. Inoue et al. *BMC Surgery* (2017) 17:114; DOI 10.1186/s12893-017-0319-6
5. Tsolakis A, James P, Kaplan G, Myers R, Hubbard J, Wilson T, Zimmer S, Mohamed R, Cole M, Bass S, Swain M, Heitman S. Clinical prediction rule to determine the need for repeat ERCP after endoscopic treatment of postsurgical bile leaks. Volume 85, No. 5 : 2017 GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 1047. [https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(16\)30714-3/pdf](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(16)30714-3/pdf)
6. Ravanini G; Filho, P; Luna, R; Oliveira, V. Organic inflammatory response to reduced preoperative fasting time, with a carbohydrate and protein enriched solution; a randomized trial. *Nutr Hosp*. 2015;32(2):957-957; ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318 <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/8944.pdf>.
7. Viste A, Horn A, Ovrebo K, Christensen B, Angelsen H, Hoem, D. Bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. *Scandinavian Journal of Surgery* 2015, Vol. 104(4) 233–237; © The Finnish Surgical Society 2015. Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav. DOI: 10.1177/1457496915570088; [journals.sagepub.com. http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1457496915570088](http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1457496915570088)
8. Santiesteban F, Teresa L, Calderin D, Fernandez JML, Jorge Lázaro. Absceso retroperitoneal secundario a litiasis residual intraperitoneal tras una colecistectomía laparoscópica. *Rev Cubana Cir, Ciudad de la Habana*. jun. 2014;53(2):196-200. Disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932014000200010&lng=es&nrm=iso>. accedido en 31 mayo 2018.
9. Aybala A, Ulucanlar H, Ay A, Ozden M. Risk Factors for Perioperative Anxiety in Laparoscopic Surgery. July–Sept 2014 Volume 18 Issue 3 e2014.00159 *JSLs*.www.SLS.org. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154400/pdf/e2014.00159.pdf>
10. Demirbas B, Gulluoglu B, Aktan A, Retained Abdominal Gallstones After Laparoscopic. Cholecystectomy: A Systematic Review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* Volume 25, Number 2, April 2015 www.surgical-laparoscopy.com.

11. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD005440.DOI: 10.1002/14651858.CD005440.pub3
12. Holanda AKG, Lima Júnior ZB, TCBC-PB. Alterações histológicas da vesícula biliar de doentes submetidos à colecistectomia por colelitíase. Rev. Col. Bras. Cir.2019;46(5):1-12
13. Maya MCA, Freitas RG, Pitombo MB, Ronay A. Colecistite aguda: diagnóstico e tratamento. Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences. 2009;8(1):52-60
14. Fortunato AA, Gentile JK, Caetano DP, Gomes MA, Bass MA. Análise comparativa de lesão iatrogênica de vias biliares em colecistectomias convencional e videolaparoscópica. Hospital Ipiranga UGA-II São Paulo-SP - Brasil 2014, Revista médica de Minas Gerais. Volume: 24. 4. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20140137>
15. Castro PM, Akerman D, Munhoz CB, Sacramento S, Mazzurana M, Alvarez GA, Colecistectomia laparoscópica versus minilaparotômica na colelitíase: revisão sistemática e metanálise; ABCD Arq Bras Cir Dig Artigo de Revisão 2014;27(2):148-153

COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS DA ENDOMETRIOSE

OBSTETRIC COMPLICATIONS OF ENDOMETRIOSIS.

Lissa A. B. Carnaúba¹; Carlos P. Nunes².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: endometriose; gravidez; complicações.

Keywords: endometriosis; pregnancy; complications.

RESUMO

Introdução: A endometriose é definida como a presença de tecido semelhante ao endométrio (estroma e glândulas) fora do útero, o que induz uma resposta inflamatória local, principalmente nos ovários, trompas de falópio e no fundo-de-saco posterior. Existem muitos estudos na literatura, principalmente nos últimos anos, mostrando uma associação entre endometriose e certos resultados maternos e fetais adversos, como parto prematuro, pré-eclâmpsia, placenta previa e hemorragia pós-parto. **Objetivo:** Apresentar as principais complicações obstétricas da endometriose. **Métodos:** Foram elegidos 18 artigos dos últimos cinco anos das bases de dados nacionais e internacionais como Scielo e PubMed. **Discussão:** A proliferação, migração e invasão de células trofoblásticas para o endométrio materno são etapas essenciais para uma gestação viável, e a falha de uma delas devido à disfunção endometrial pode ser a base para o desenvolvimento de complicações obstétricas. O aumento das vias inflamatórias locais e sistêmicas e as espécies reativas de oxigênio são consideradas um fator causal importante. **Considerações finais:** Apenas a presença de parto prematuro apresentou resultados mais consistentes. No geral, quase todos os estudos publicados são significativamente influenciados por vários fatores de confusão. Devem ser realizados mais estudos e é necessário um aconselhamento pré-concepção adequado para conscientização de tais possibilidades.

ABSTRACT

Background: Endometriosis is defined as the presence of endometrial-like tissue (stroma and glands) outside the uterus, which induces a local inflammatory response, especially in the ovaries, fallopian tubes, and posterior sac fundus. There are many studies in the literature, especially in recent years, showing an association between endometriosis and certain adverse maternal and fetal outcomes, such as preterm

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

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

delivery, preeclampsia, placenta previa, and postpartum hemorrhage. **Objectives:** To present the main obstetric complications of endometriosis. **Methods:** Eighteen articles from the last five years were selected from national and international databases such as SciELO and PubMed. **Discussion:** Proliferation, migration and invasion of trophoblastic cells into the maternal endometrium are essential steps for a viable pregnancy, and failure of one due to endometrial dysfunction may be the basis for the development of obstetric complications. Increased local and systemic inflammatory pathways and reactive oxygen species are considered an important causal factor. **Conclusions:** Only the presence of premature birth presented more consistent results. Overall, almost all published studies are significantly influenced by several confounding factors. Further studies should be undertaken and adequate preconception counseling is needed to raise awareness of such possibilities.

INTRODUÇÃO

A endometriose é definida como a presença de tecido semelhante ao endométrio (estroma e glândulas) fora do útero, o que induz uma resposta inflamatória local, principalmente nos ovários, trompas de falópio e no fundo-de-saco posterior^{1,2,3}. É uma condição crônica dependente de estrogênio que afeta 10 a 15 % das mulheres em idade fértil e está associada à dor pélvica e infertilidade^{1,2}. A prevalência é ainda maior entre mulheres com infertilidade (40 a 50%)⁴. A dismenorreia é o principal sintoma clínico da doença, dispareunia também é comum⁴. Os sintomas menos comuns incluem sintomas urinários ou intestinais³. Entre as mulheres afetadas, até 50% podem ter cistos endometrióticos ovarianos, cerca de 10% de endometriose intestinal e 1% de endometriose ureteral ou vesical⁵.

Academicamente, a endometriose se distingue em três fenótipos diferentes: endometrioma ovariano, endometriose peritoneal superficial e endometriose profunda (DE)⁶. A DE afeta aproximadamente 1% das mulheres em idade reprodutiva e é considerada a forma mais grave da doença⁶. Pode envolver o septo retovaginal e / ou ligamentos uterossacrais, bem como outras estruturas abdominais, como intestino, ureteres e bexiga⁶. As complicações graves da gravidez materna ocorrem principalmente em associação com essa forma profundamente infiltrativa da doença⁴.

Pensa-se tradicionalmente que a endometriose e seus sintomas relacionados à dor melhoram durante a gravidez, não apenas devido ao bloqueio da ovulação que impede o sangramento do tecido endometriótico, mas também devido a várias alterações metabólicas, hormonais, imunológicas e de angiogênese relacionadas à gravidez⁶.

Existem muitos estudos na literatura, principalmente nos últimos anos, mostrando uma associação entre endometriose e certos resultados maternos e fetais adversos, como parto prematuro, pré-eclâmpsia, placenta previa e hemorragia pós-parto. No entanto, os resultados relatados são conflitantes, pois alguns estudos mostraram uma associação positiva, enquanto outros não. Além disso, mulheres com endometriose são mais propensas a ter dificuldade em conceber e tendem a receber tratamento de infertilidade, incluindo terapia com tecnologia de reprodução assistida (TARV), que por si só é um fator de risco para bebês prematuros, pequenos para a idade gestacional (PIG) e hipertensão induzida pela gestação (PIH)^{7,8}.

Embora as lesões endometrióticas geralmente regredam durante a gravidez devido ao ambiente hormonal favorável, complicações de focos endometrióticos pré-existentes raramente podem ocorrer⁵. O risco de complicações da endometriose é particularmente alto na segunda metade da gravidez e durante o trabalho de parto⁹. Os riscos descritos na literatura incluem hemorragia intra-abdominal espontânea, ruptura uterina, perfuração intestinal, perfuração de cisto de endometriose e torção ovariana na presença de endometrioma de ovário⁹.

É bem aceito que o endométrio de mulheres com endometriose seja anormal¹⁴. E, esse endométrio anormal pode ser a causa do comprometimento decidual e da placentação anormal durante a gravidez¹⁴. A endometriose pode estar associada a alterações na ovulação e produção de oócitos, aumento de células inflamatórias no líquido peritoneal, endometriomas ovarianos e anormalidades endometriais, os quais alteram o ambiente uterino e podem comprometer o desenvolvimento embrionário normal².

Processos patológicos envolvendo inflamação, modulação imune, estresse oxidativo, remodelação da matriz extracelular, angiogênese aberrante e alterações genéticas e epigenéticas têm sido implicados no desenvolvimento alterado de oócitos, receptividade uterina, implantação, manutenção bem-sucedida da gravidez e nascimento¹⁸. Também foram observadas diferenças morfológicas nos oócitos em pacientes com endometriose, incluindo aumento da granulação citoplasmática, aumento do endurecimento da zona pelúcida, menor conteúdo mitocondrial e maior proporção de mitocôndrias anormais que podem ter um impacto negativo na fertilização¹⁸.

A endometriose e as doenças obstétricas podem estar ligadas por vias semelhantes¹⁰. De fato, antes da invasão trofoblástica, o endométrio e a zona juncional do miométrio (JZ) passam por um processo de diferenciação essencial para o implante¹⁰.

Isso desencadeia a decidualização do tecido materno e a remodelagem das artérias espiraladas¹⁰. Vários estudos destacaram o espessamento da JZ na parte posterior do útero de pacientes com endometriose, o que poderia afetar o processo de remodelação das artérias espiraladas e placentação profunda¹⁰.

OBJETIVO

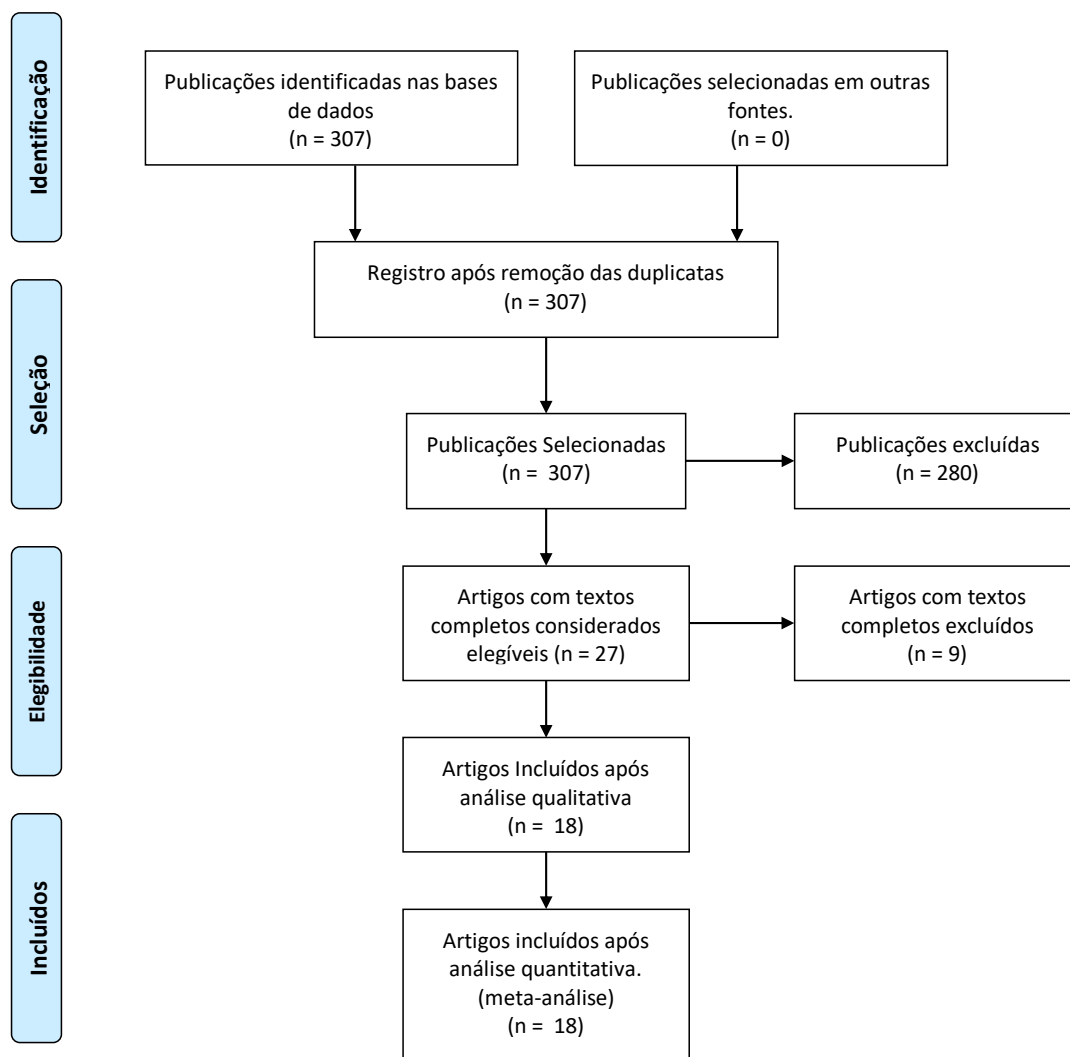
Apresentar as principais complicações obstétricas da endometriose.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), com os seguintes descritores: endometriose; gravidez; complicações; endometriosis; pregnancy; complications. Foram selecionados artigos dos últimos 5 anos, do período de 2015 a 2019.

A partir dessas descrições foram encontrados 307 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 – de modo a encaixar nos filtros propostos. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 18 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.



DISCUSSÃO

A endometriose, uma doença ginecológica crônica, estrogênio dependente, afeta cerca de 10% das mulheres na população em geral e cerca de 40% das mulheres com histórico de subfertilidade ou dor pélvica³.

Por mais de um século, a gravidez tem sido considerada como tendo efeitos benéficos na endometriose, e a 'pseudo-gravidez' induzida por terapias hormonais tem sido recomendada como uma maneira de gerenciar os sintomas¹¹. A coexistência de endometriose e gravidez foi descrita pela primeira vez em 1904-1905¹¹. No início dos anos 1920, a regressão dos cistos da endometriose durante a gravidez ou durante a lactação foi observada em pequenas séries de casos. Beecham (1949) declarou a gravidez como uma medida profilática e curativa eficiente contra a endometriose¹¹.

Apesar da pesquisa intensiva e de novas estratégias promissoras para melhorar as opções de tratamento, o sucesso do tratamento na endometriose ainda é bastante limitado¹¹. Após a cirurgia laparoscópica, a recorrência foi observada em 7 a 30% dos

pacientes em 3 anos e em 40 a 50% após 5 anos¹¹. A recorrência na endometriose tratada com medicamentos atinge até 50% nos primeiros 2 anos após o tratamento¹¹.

Em mulheres com endometriose, foram encontradas anormalidades funcionais e estruturais no miométrio interno denominadas zona juncional em exames de ressonância magnética e biópsias, o que significa que a endometriose está relacionada à adenomiose, uma doença da zona juncional⁹. Isso pode resultar na transformação defeituosa das artérias espiraladas e, assim, afetar a placentação⁹. Foi teorizado que isso poderia contribuir para o maior risco de pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino, trabalho de parto prematuro e descolamento prematuro da placenta⁹.

O estabelecimento e desenvolvimento da gravidez requer o implante coordenado da invasão de embriões e trofoblastos na decídua materna receptiva, seguido pela remodelação das artérias espiraladas¹². A proliferação, migração e invasão de células trofoblásticas para o endométrio materno são etapas essenciais, e a falha de uma delas devido à disfunção endometrial pode ser a base para o desenvolvimento de complicações obstétricas¹².

A condição na qual grupos de células deciduais residem fora do endométrio é denominada decídua e é um fenômeno bem conhecido da gravidez. A decídua ectópica é mais comumente localizada no ovário, colo uterino, serosa uterina e na lâmina própria das trompas, enquanto a localização peritoneal é incomum¹.

O fenômeno da decidualização das lesões endometrióticas durante a gravidez sob a influência da progesterona endógena é bem conhecido. Em um estudo, a ausência de decidualização foi observada em apenas 23% das lesões endometrióticas em gestantes⁵.

Mais especificamente, o termo decídua é usado para indicar duas entidades diferentes: (a) o fenômeno da metaplasia das células mesenquimais pluripotentes coelômicas sob o efeito da progesterona, relatado com muita frequência no ovário de gestações a termo e em regressão pós-parto dentro de 4-6 semanas e (b) a decidualização estromal associada à gravidez do endométrio ectópico (endometriose) que sob ação da progesterona aumenta a secreção epitelial glandular, a vascularização estromal e o edema¹.

A principal razão para isso parece estar relacionada a um defeito de diferenciação nas células endometrióticas do estroma devido à resistência às ações da progesterona, uma vez que a progesterona é o principal hormônio envolvido na indução do processo de decidualização¹. A resistência à progesterona na endometriose parece

manifestada por anormalidades moleculares seletivas no endométrio¹. A superativação da fosfoinositol-3 quinase (PI3K) / AKT, da proteína quinase ativada por mitogênio e das vias de sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico também tem sido sugeridas como causadoras da descentralização aberrante de células estromais de mulheres com endometriose¹.

Entre os parceiros de interação do receptor de progesterona no endométrio humano estão membros da família dos fatores de transcrição *forkhead* (FOXO) ¹. As proteínas FOXO, funcionando a jusante da via de sinalização PI3K / AKT, são centrais para uma diversidade de funções celulares, incluindo proliferação celular, apoptose, diferenciação e resistência ao estresse oxidativo¹.

Enquanto as células estromais decidualizadas normais em resposta à ativação da via cAMP / PKA secretam quantidades abundantes de prolactina e expressam a proteína-1 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1), o endométrio ectópico tem uma expressão embotada dos marcadores deciduais prolactina, IGFBP -1 e do seu regulador transcricional a montante FOXO1¹.

Em particular, o aumento da ativação da via PI3K / AKT na endometriose promoveria a translocação de FOXO1 para o citoplasma e sua modificação para degradação¹. No entanto, são necessárias investigações adicionais para esclarecer completamente esses mecanismos¹. Notavelmente, essa decidualização comprometida de lesões ectópicas pode não apenas promover sua proliferação e / ou sobrevivência, mas também refletir sua capacidade limitada de diferenciação¹.

A invasão defeituosa de trofoblastos endovasculares também pode ser secundária à ausência de células killer naturais na JZ miométrica espessada que geralmente regulam a profundidade da invasão de trofoblástica¹².

Além disso, a glicodelina mais baixa pode contribuir para um ambiente mais pró-inflamatório em mulheres com endometriose e síndrome dos ovários policísticos durante a gestação precoce, prejudicando ainda mais a invasão trofoblástica¹². Essas alterações podem levar a alterações epigenéticas no endométrio que persistem por muito tempo após a remoção ou correção do insulto¹².

O aumento das vias inflamatórias locais e sistêmicas e as espécies reativas de oxigênio são consideradas um fator causal importante para explicar os maus resultados da gravidez em mulheres com endometriose. Proliferação e apoptose celular alteradas, aumento do estresse oxidativo, aumento da produção de prostaglandina endometrial (PG) (PGE2 e PGF2a) e expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2) afetam a

decidualização, reduzindo a receptividade endometrial e influenciando os resultados da gravidez¹².

O aumento da expressão de ciclooxygenase-2 (COX-2) causa secreção aumentada de prostaglandina E2 (PGE2) e prostaglandina F2 α (PGF2 α) nos tecidos uterino e endometriótico de mulheres com endometriose⁷. A aromatase, uma enzima local, é hiper-expressa na endometriose, levando à biossíntese anormal de estradiol (E2), que por sua vez, aumenta a formação de PGE2, estimulando a expressão de COX-2, resultando em um loop de avanço positivo entre estrógenos e PGs que favorece a proliferação e características inflamatórias da endometriose. Muitos estudos demonstraram que os níveis de PGs e citocinas em mulheres com endometriose aumentaram no líquido peritoneal⁷. Mediadores pró-inflamatórios, como PGE2, COX-2 e interleucina-8, causam contrações musculares uterinas e amadurecimento cervical e estão ligados ao parto prematuro⁷.

Da mesma forma, a endometriose é caracterizada por vias de sinalização mediadas por receptores androgênicos e estrogênicos (ER) e receptores de progesterona (PR) anormais associadas à resistência à progesterona¹². A inflamação pode ser aumentada pela razão alterada de isoforma PR (A-PR) para isoforma B (PR-B) nos PR do endométrio eutópico¹². O estado hiperinflamatório na endometriose influencia as interações decídua / trofoblasto no início da gestação, bem como as interações corio-decídua que podem ativar os mecanismos de PTB mais tarde na gravidez¹². Um aumento da proporção de PR-A para PR-B da célula miometrial, através de um mecanismo epigenético, elimina a inibição mediada por PR-B e regula positivamente os genes pró-inflamatórios nas células miometriais¹².

O hormônio liberador de corticotropina (CRH) e a urocortina (Ucn) são exemplos de neurohormônios e neuropeptídeos relacionados ao estresse e inflamação em órgãos reprodutivos e mulheres com endometriose compartilham expressão de mRNA de CRH e Ucn degeneradas associada a uma atividade do receptor de CRH comprometida (CRH-R1) na modulação do processo de decidualização¹². Os fatores hormonais e inflamatórios envolvidos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Fatores hormonais e inflamatórios que ocorrem no útero e nos tecidos placentários mediam os mecanismos de complicações da gravidez em mulheres com endometriose e adenomiose.

Fatores hormonais e inflamatórios que ocorrem no útero e nos tecidos placentários mediam os mecanismos de complicações da gravidez em mulheres com endometriose e adenomiose		
	Endométrio Miométrio Colo Uterino	Placenta Membranas Fetais
Fatores hormonais	PR-A/PR-B ++ER α ++CRH ++Ucn1	++PR --ER
Fatores inflamatórios	++TNF- α ++IL-1 ++IL-6 ++PGs ++COX-2 ++MMPs ++ROS ++PAR	++TNF- α ++IL-1 ++IL-6 ++COX-2 ++MMPs ++ROS

Fonte: Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, et al.

Um estudo caso-controle na França, no Hospital Universitário Nantes, comparou a gestação de 113 mulheres com endometriose versus 113 mulheres saudáveis¹⁰. Cerca de um quarto (26,5%) das mulheres que sofrem de endometriose foram afetadas por dores pélvicas versus 12,4% para mulheres saudáveis, mais do que o dobro do grupo controle¹⁰. Esse aumento pode ser devido à superprodução de prostaglandinas no endométrio desses pacientes, o que pode levar a dores pélvicas causadas pelo desencadeamento de contrações uterinas¹⁰. Essas dores também podem ser explicadas por um aumento no volume de endometrioma de 20% durante a gravidez¹⁰. Elas também poderiam ser explicadas pelo tensionamento das aderências pélvicas devido ao crescimento do útero gravídico¹⁰.

Parto Prematuro

Nesse mesmo estudo, recém-nascidos de mulheres com endometriose nasceram uma semana mais cedo, em média, e a taxa de prematuridade foi duas vezes maior para essas crianças¹⁰. O peso ao nascer dos bebês no grupo endometriose foi significativamente menor, em 300 g, do que no grupo controle (2939 versus 3239 g, $P < 0,0004$)¹⁰. Além disso, esses recém-nascidos foram menores para sexo e idade gestacional, com peso no percentil 44, em comparação com os recém-nascidos controle, que estavam no 53º percentil ($P = 0,02$)¹⁰.

O nascimento prematuro (<37 semanas de gestação) é a principal causa de

morbimortalidade perinatal em todo o mundo e afeta 5% a 15% de todas as gestações, e sua prevenção é uma prioridade significativa da assistência médica¹⁰. Os recém-nascidos prematuros ou PIG apresentam maior mortalidade a curto prazo e morbidade neonatal, incluindo, entre outros, hemorragia cerebral, instabilidade da temperatura e dificuldade respiratória¹³. As sequelas a longo prazo do parto prematuro incluem, dependendo do grau de prematuridade, incapacidade no desenvolvimento neurológico, displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade, bem como síndrome metabólica e doença cardiovascular na idade adulta pela PIG¹³.

O nascimento prematuro é uma das grandes síndromes obstétricas e ocorre por múltiplas causas¹⁴. Os materiais bioquímicos associados ao parto, tanto a pré-termo quanto a termo, incluem o aumento da expressão de citocinas inflamatórias, como a interleucina 6, interleucina 1 β e fator de necrose tumoral α ¹⁴. Essas citocinas inflamatórias locais e sistêmicas são os mesmos fatores implicados no endométrio da endometriose e no trofoblasto do nascimento prematuro, tendo assim um papel importante na ativação da contratilidade uterina prematura^{12,14}. TNF- α e IL-1b aumentam a expressão de COX-2 e a produção de PGE2 pelas células miometriais, enquanto a IL-6 regula positivamente a expressão de receptores de ocitocina nas células miometriais in vitro¹².

Além disso, os níveis de prostaglandina E2, ciclo-oxigenase 2 e várias citocinas são altamente elevados no tecido endometriótico em relação ao endométrio normal¹⁴. No nascimento prematuro, a hipermetilação do receptor de progesterona (PR) da isoforma PR-A é mais expressa que o PR-B, assim como na endometriose, apoiando que esse ambiente hormonal aberrante pode predispor as mulheres a um risco aumentado de trabalho de parto prematuro^{12,14}.

Recentemente, lesões do tipo endometriótico (componentes glandulares na camada coriodescidual cercada por células decidualizadas aumentadas) foram descritas ao longo de toda a superfície da membrana no lado decidual do córion - decídua das membranas fetais de mulheres afetadas com endometriose grave¹².

Nos trofoblastos extravilosos, PAR-1 e PAR-2 provavelmente desempenham um papel na manutenção da circulação placentária¹². Curiosamente, as células mesenquimais de amnion de gestações com PTB mostram a ativação de PAR-1, uma enzima também envolvida na patogênese da endometriose¹².

Outro fator é a maior taxa de parto prematuro iatrogênico, devido à maior incidência de placenta prévia, ruptura prematura de membranas e pré-eclâmpsia⁹. O

parto prematuro provavelmente explica o maior risco de morte neonatal⁹.

TARV

A endometriose está associada à infertilidade e à necessidade de tecnologia de reprodução assistida (TARV), o que aumenta a probabilidade de gestação múltipla¹³. Por esse motivo, foi realizada uma subanálise sobre a associação entre endometriose e risco de parto prematuro e PIG, apenas entre gestações únicas¹³. A forte associação entre endometriose e parto prematuro persistiu, indicando que essa associação não é afetada apenas pela gemelaridade; a associação entre endometriose e PIG atenuou um pouco¹³.

O comprometimento do crescimento utero-placentário e o desenvolvimento vascular em gestações após TARV foram sugeridos em pesquisas envolvendo modelos animais¹². A TARV e a transferência de embriões diminuem a proliferação de células vasculares, a densidade dos vasos sanguíneos e fatores angiogênicos, resultando em menor desenvolvimento de vasos vasculares placentários, má função placentária e comprometimento do crescimento e desenvolvimento fetal¹².

A TARV desencadeia a indução de genes da placenta envolvidos no metabolismo, resposta imune, sinalização transmembranar e proliferação celular e uma alteração dos genes envolvidos nas vias da apoptose¹². Uma interrupção epigenética da metilação do DNA também pode contribuir para inibir a invasão trofoblástica humana in vitro, perturbando a expressão de genes regulados epigeneticamente, como E-Caderina¹².

O aumento da taxa de PIH e pré-eclâmpsia (PE) sugere que pode haver má adaptação imunológica com doação de oócitos¹². De fato, nas gestações realizadas após a doação de óvulos, o feto pode ser visto como um enxerto alogênico total para a mulher grávida e não mais um enxerto semialogênico¹². Esses achados apoiam a "teoria imunológica", sugerindo que a intolerância imunológica entre mãe e feto pode afetar a função placentária¹².

O risco de placenta prévia em gestações após TARV é consideravelmente maior do que em gestações após concepção natural⁷. Muitos relatórios sugeriram que fatores diretamente relacionados à tecnologia de reprodução contribuem para o aumento do risco⁷. O protocolo de estimulação usado na terapia TARV frequentemente resulta em níveis muito altos de E2 e progesterona que induzem alterações morfológicas e estruturais e expressões modificadas de genes relevantes no endométrio⁷. Na terapia TARV, os embriões são colocados na cavidade uterina pelo caminho transcervical utilizando um cateter^{7,8}.

Este procedimento pode induzir contração uterina, possivelmente devido à liberação de PGs após estimulação mecânica do sistema cervical interno^{7,8}. É possível que essas contrações uterinas induzidas mecanicamente possam levar a frequências mais altas de implante no segmento uterino inferior e, assim, aumentar o risco de placenta prévia^{7,8}. A inflamação crônica e a zona juncional alterada podem compreender o contexto bioquímico da placenta prévia em mulheres com endometriose^{7,8}. Além disso, a taxa de placenta prévia em pacientes com endometriose sem terapia com TARV também foi elevada, com um OR ajustado de 3.31, em um estudo coorte do Japão com 9.186 mulheres, 330 destas com endometriose^{7,8}. Isso está de acordo com os resultados de três outros estudos que demonstram que a endometriose é um fator de risco para placenta prévia, mesmo após o tratamento de fertilidade, sugerindo técnicas reprodutivas artificiais desempenham um papel menor no aumento do risco dessa complicação em mulheres com endometriose⁹.

Uma teoria por trás desse aumento do risco de placenta prévia foi sugerida: durante todo o ciclo menstrual, o útero contrai regularmente ("ondas endometriais") e as mulheres com endometriose apresentam contrações uterinas alteradas, o que pode afetar o local do implante de blastocisto e aumentando assim o risco de placenta prévia⁹. Uma possível consequência do aumento do risco de placenta prévia é a hemorragia pré-parto e subsequentemente a ruptura das membranas⁹.

Hipertensão Gestacional

Os dados existentes que ligam a endometriose a distúrbios hipertensivos da gravidez continuam sendo controversos¹⁴. Dos seis estudos que exploraram isso, os resultados de dois grandes estudos são contraditórios¹⁴. Hadfield et al. não encontraram associação entre endometriose e hipertensão associada à gravidez ou pré-eclâmpsia em 200.000 mulheres com gestações únicas, independentemente do uso de reprodução medicamente assistida¹⁴. No mesmo ano (2009), outro grande estudo sueco com base em uma coorte de 1,4 milhão de mulheres, encontrou um risco significativamente aumentado de pré-eclâmpsia em mulheres com endometriose¹⁴.

Em contraste com isso, Brosens et al. relataram um risco reduzido de pré-eclâmpsia em uma pesquisa com mulheres subférteis com endometriose¹⁴. Um pequeno tamanho da amostra e uma baixa taxa de resposta podem ter potencialmente introduzido viés em seu estudo¹⁴. Mais recentemente, um estudo canadense demonstrou ausência de qualquer associação entre hipertensão gestacional / pré-eclâmpsia e endometriose¹⁴.

Aborto

Desde o início dos anos 80, grande atenção foi dedicada à tentativa de avaliar uma possível relação entre endometriose e aborto, mas os primeiros estudos foram caracterizados por limitações muito críticas, dificultando seu valor na avaliação do risco de aborto em mulheres afetadas⁵. Cinco estudos retrospectivos sobre a relação entre aborto e endometriose, independentemente do tratamento, foram publicados e apenas dois deles mostraram associação⁵.

Um aviso muito recente divulgado pelo BMJ relatou que um grande estudo de coorte escocês usando dados de alta de todos os hospitais do Serviço Nacional de Saúde e vinculando registros ao diagnóstico confirmado de endometriose demonstrou que mulheres com endometriose tinham um risco aumentado de aborto (OR ajustado 1,76, 95 % IC 1,44-2,15) e gravidez ectópica (OR ajustado 2,7; IC95% 1,09-6,72) ⁵. O estudo incluiu 5.375 mulheres com endometriose e 8.289 mulheres sem a doença, e elas foram acompanhadas por um período máximo de 30 anos⁵. Foi observado uma taxa de aborto mais alta em mulheres com endometriomas ovarianos associados ou não à doença peritoneal⁵.

Vercellini et al., em 2012, conduziram um estudo que incluiu apenas mulheres nulíparas (419) que atingiram a concepção natural, subdividindo-as em endometriose retovaginal, ovariana e peritoneal, apenas ovariana e apenas peritoneal⁶. Todas as pacientes incluídas no estudo tinham sido submetidas a cirurgia⁶. Este estudo não encontrou associação entre DE e uma taxa mais alta de aborto, enquanto uma tendência para uma frequência mais alta de aborto em mulheres com endometriomas ovarianos foi detectada⁶.

Em 2016, uma análise internacional de 5.375 mulheres endometrióticas (sem detalhes sobre a proporção de pacientes com DE), todas diagnosticadas por laparoscopia ou laparotomia, em comparação com 8.710 mulheres grávidas controle relataram uma associação significativa entre endometriose e aborto (OR ajustado 1,76, 95% IC 1,44-2,15) ⁶.

Um estudo coorte realizado na França, analisando 284 mulheres com endometriose versus 466 do grupo controle, focado nos diferentes fenótipos da endometriose, revelou um aumento da taxa de abortos anteriores, mesmo para casos com formas menos graves, como endometriose superficial, sendo até mais elevado nessa forma, sugerindo a existência de uma associação independente da gravidade da doença¹⁶.

Duas hipóteses podem explicar esse fenômeno: (i) lesões metabólicas ativas precoces podem exibir maiores níveis de distúrbios moleculares, como inflamação, em comparação com lesões fibróticas de endometriose avançada ou (ii) o desempenho reprodutivo é prejudicado em mulheres com endometriose grave, levando a um número geral reduzido de gestações e subsequente diminuição da taxa de aborto¹⁶.

Esses resultados, em termos de taxa de aborto, são consistentes com um estudo de coorte anterior grande e não controlado de 1000 mulheres¹⁶. O estudo do Oxford Endometriosis Gene encontrou 174 (32,9%) abortos prévios entre as 529 gestantes, sem nenhuma diferença entre os estágios¹⁶.

Concluindo, de acordo com a literatura atual, existem evidências controversas que apoiam uma associação entre endometriose e aborto. Além disso, com base nos achados mais recentes e na coexistência de adenomiose e endometriose, a adenomiose poderia ter atuado como um fator de confusão nos estudos sobre endometriose⁵.

De fato, está bem estabelecido que a adenomiose pode estar associada à endometriose, com uma prevalência de 22% a 91%⁶. Em particular, a adenomiose pode desempenhar um papel importante no aparecimento de complicações obstétricas (por exemplo, ruptura uterina) e alterações no desenvolvimento fisiológico da gravidez⁶.

Lesão Uterina

Lesões uterinas por endometriose foram confirmadas em 63 casos recuperados da literatura⁶. Berlac et al. descreveram 52 casos de ruptura uterina antes e durante o trabalho de parto e calcularam uma razão de chances (OR) de ruptura uterina de 2,7 (intervalo de confiança de 95% [IC] 2,0-3,6) em mulheres com endometriose⁶.

Foram relatados 120 casos de complicações relacionadas à endometriose profunda durante a gravidez; SH (25 casos), perfuração intestinal (17 casos) e ruptura uterina (63 casos) são os eventos mais comuns⁶.

Hemoperitoneo Espontaneo na Gravidez (SHiP)

A etiologia do SHiP ainda é desconhecida, mas a endometriose parece ser um fator de risco importante¹⁷. Com base nos dados limitados disponíveis, a endometriose é o principal fator de risco para hemoperitônio espontâneo na gravidez (SHiP)⁵. A prevalência geral de SHiP relacionada à endometriose é estimada em 0,4%, e o risco de SHiP é aumentado entre mulheres com endometriose que concebem por meio da fertilização in vitro⁵.

A suspeita de que a endometriose é um possível fator de risco para SHiP foi sugerida pela primeira vez por Inoue et al. em 1992¹⁷. Eles explicaram o envolvimento

da endometriose na SHiP por dois mecanismos: (1) os vasos utero-ovarianos são mais friáveis devido a inflamações crônicas associadas à endometriose e (2) aderências pélvicas resultantes devido à endometriose em combinação com o aumento do útero durante a gravidez pode colocar esses vasos sob maior tensão, aumentando o risco de ruptura e sangramento^{5,17}. Por outro lado, o papel do aumento da tensão na patogênese da SHiP é questionável, pois gestações gemelares ou aderências pélvicas como resultado de uma operação abdominal anterior ou infecção não são identificadas como fatores de risco para a SHiP¹⁷.

Além disso, foi demonstrado que o sangramento direto das lesões endometrióticas pode causar um hemoperitônio¹⁷. Uma possível explicação alternativa proposta por Brosens e Gellersen é que o sangramento é desencadeado pela involução do endométrio decidualizado⁵. Como o endométrio decidualizado depende da sinalização prolongada de progesterona, a falha nos níveis de progesterona ou a desvascularização pode causar um enfraquecimento do tecido¹⁷. No tecido endometriótico, caracterizado pela desregulação da expressão gênica que leva à resistência à progesterona, a retirada 'funcional' de progesterona pode levar à necrose dos focos decididos de endometriose, resultando em perfuração (gastrointestinal) e sangramento de gravidez imprevisível¹⁷. No entanto, como os níveis de progesterona caem apenas no momento do parto, é improvável que essa queda seja responsável pelo sangramento durante a gravidez⁵.

Devido à raridade de complicações da endometriose preexistente na gravidez, o tratamento cirúrgico da endometriose antes da gravidez para prevenir tais complicações não parece ser justificado. Ao mesmo tempo, a cirurgia pode ser indicada para aumentar as chances de engravidar, a cirurgia preventiva para endometriose pode ser benéfica porque a lise de aderências pode reduzir o risco de ruptura espontânea de vísceras. Por outro lado, em casos muito raros, o tratamento da endometriose localizada no nível do istmo uterino pode enfraquecer a parede uterina posterior, predispondo-a à ruptura uterina durante a gravidez ou o parto^{5,6}.

Além disso, em uma mulher com endometriose, é importante, quando ocorre dor abdominal inespecífica durante a gravidez, suspeitar de possível sangramento intraperitoneal, endometrioma infectado ou rompido ou ruptura uterina para realizar um manejo adequado para alcançar o melhor resultado possível para a mãe e o feto⁵. Mais estudos são necessários para esclarecer esses achados e investigar os mecanismos subjacentes a esses efeitos⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No geral, quase todos os estudos publicados são significativamente influenciados por vários fatores de confusão (fenótipos de doenças, presença / exclusão de adenomiose, método de concepção [natural ou TARV], escolha de controle e desenho metodológico geral) que impedem tirar conclusões confiáveis sobre o impacto da endometriose no curso normal da gravidez e parto. Além disso, uma das principais críticas da literatura atual é a má avaliação da coexistência de adenomiose em pacientes com endometriose. Dessa forma, mais estudos são necessários para esclarecer informações controversas vistas em muitos estudos. Em contrapartida, o parto prematuro associado a endometriose foi visto em quase todos os estudos citados, o que indica uma relação positiva.

Atualmente, as únicas medidas confiáveis para possivelmente prevenir as complicações da endometriose durante a gravidez são representadas por aconselhamento pré-concepção adequado e pela conscientização de tais possibilidades pelos médicos. Todas as mulheres com endometriose devem ser informadas sobre o risco associado a uma futura gravidez, e aquelas que são afetadas por - ou foram submetidas a cirurgia para - doença grave envolvendo o intestino, bexiga ou ureter também devem ser informadas sobre as possíveis dificuldades técnicas em caso de gravidez abdominal.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Maggiore ULR, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. Human Reproduction Update [Internet]. 2015 out 7;22(1):70–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv045>
2. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction, Vol.33, No.10 pp. 1854–1865, 2018. doi:10.1093/humrep/dey269
3. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility Vol. -, No. -, 2017 0015-0282. Copyright ©2017 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.019>.
4. Petresin J, Wolf J, Emir S, Müller A, Boosz AS. Endometriosis-associated Maternal Pregnancy Complications – Case Report and Literature Review. Geburtsh Frauenheilk 2016; 76: 902–905 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751 DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-101026>

5. Viganò P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertility and Sterility* Vol. -, No. -, 2015 0015-0282. Copyright ©2015 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.030>
6. Maggiore ULR, Inversetti A, Schimberni M, Viganò P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertility and Sterility®* Vol. 108, No. 6, December 2017 0015-0282/\$36.00 Copyright ©2017 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.035>
7. Harada T, Taniguchi F, Onishi K, Kurozawa Y, Hayashi K, Harada T, et al. (2016) Obstetrical Complications in Women with Endometriosis: A Cohort Study in Japan. *PLoS ONE* 11(12): e0168476. doi:10.1371/journal.pone.0168476
8. Harada T, Taniguchi F, Amano H, Kurozawa Y, Ideno Y, Hayashi K, et al. (2019) Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. *PLoS ONE* 14(8): e0220256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220256>
9. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):751-760. doi: 10.1111/aogs.13111. Epub 2017 Mar 11.
10. Jacques M, Freour T, Barriere P, Ploteau S. Adverse pregnancy and neo-natal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: a case-control study. *Reproductive BioMedicine Online* (2016) 32, 626–634. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.03.005>
11. Leeners B, Damaso F, Ochsenein-Kölble N, Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis—facts or fiction? *Human Reproduction Update* [Internet]. 2018 fev 15;24(3):290–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy004>
12. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human Reproduction Update* [Internet]. 2015 set 22;22(1):104–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv044>
13. Bruun MR, Arendt LH, Forman A, Ramlau-Hansen CH. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small for gestational age child: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Volume 97, Issue 9, Pages 1073-1090, September 2018. doi: 10.1111/aogs.13364.
14. Kim SG, Seo HG, Kim YS. Primiparous singleton women with endometriosis have an increased risk of preterm birth: Meta-analyses. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60(3):283-288 <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.3.283> pISSN 2287-8572 · eISSN 2287-8580
15. Saraswat L, Ayansina D, Cooper K, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne A, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2016 fev 16;124(3):444–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13920>
16. Santulli P, Marcellin L, Menard S, Thubert T, Khoshnood B, Gayet V, et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Human Reproduction* [Internet]. 2016 mar 9;31(5):1014–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew035>

17. Lier MCI, Malik RF, van Waesberghe JHTM, Maas JW, van Rumpt–van de Geest DA, Coppus SF, Berger JP, van Rijn BB, Janssen PF, de Boer MA, de Vries JIP, Jansen FW, Brosens IA, Lambalk CB, Mijatovic V. Spontaneous haemoperitoneum in pregnancy and endometriosis: a case series. BJOG 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14371.
18. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update [Internet]. 2019 jul 18;25(5):593–633. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz012>

ENFISEMA PULMONAR: ENSAIO ICONOGRÁFICO

PULMONARY EMPHYSEMA: ICONOGRAPHIC ESSAY

Hugo A. Oliveira¹; Léo de O. Freitas²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Palavras-chave: DPOC, enfisema pulmonar, doença pulmonar

Keywords: COPD, pulmonary emphysema, lung disease

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma limitação ao fluxo aéreo irreversível, associada normalmente a uma resposta inflamatória exacerbada do tecido pulmonar a inalação de partículas ou gases nocivos. A exposição contínua dos fatores predisponentes como o tabagismo, levam a piora progressiva da atividade respiratória chegando a limitar atividades corriqueiras. **Objetivo:** Disseminar o conhecimento sobre o enfisema pulmonar, visando detecção precoce e com auxílio de exames de imagem. **Material e Método:** Iconografia vem do grego *eykon* (imagem) e *grafia* (desenhar ou escrever), no caso significa descrição de imagens. Dessa forma foram utilizadas imagens do acervo pessoal do Dr. Léo de Oliveira Freitas. **Discussão:** A fisiopatologia da doença é compreendida com uma diminuição volume expiratório forçado em um segundo (VEF1), o qual ocorre por uma redução capacidade vital forçada (CVF) gerando a razão entre VEF1/CVF. Essa razão diminui por dois motivos o primeiro e o recuo na elasticidade pulmonar e o segundo a obstrução da região terminal das vias aéreas. A CVF diminui pelo aprisionamento de ar no pulmão levando a um aumento no volume residual maior que a capacidade total do pulmão. As alterações físicas tendem a aparecer quando o paciente apresenta uma função pulmonar bastante comprometida, VEF1 menor que 50%. **Conclusão:** O presente trabalho abrange os aspectos radiológicos do enfisema pulmonar, ilustrando os principais sinais radiológicos para a realização de um diagnóstico de enfisema pulmonar. Deste modo, foram apresentados aspectos fisiopatológicos e radiológicos, sendo assim supomos que o objetivo do artigo foi atingido.

ABSTRACT

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a limitation to irreversible airflow, usually associated with an exacerbated inflammatory response of

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO.

² Professor Titular do Curso de Medicina do UNIFESO

the lung tissue to inhalation of harmful particles or gases. Continuous exposure to predisposing factors such as smoking leads to progressive worsening of respiratory activity, limiting common activities. **Objectives:** To disseminate knowledge about pulmonary emphysema, aiming at early detection and the aid of imaging exams. **Material and Methods:** Iconography comes from the Greek “eykon” (image) and “grafia” (draw or write), in this case means description of images. Thus were used images from the personal collection of Dr. Léo de Oliveira Freitas. **Discussion:** The pathophysiology of the disease is comprised of a decrease in forced expiratory volume in one second (FEV1), which occurs by a reduction in forced vital capacity (FVC) generating the FEV1 / FVC ratio. This ratio decreases for two reasons, the first is the decrease in pulmonary elasticity and the second is the obstruction of the terminal airway region. FVC decreases by trapping air in the lung leading to an increase in residual volume greater than the total lung capacity. Physical changes tend to appear when the patient has a severely impaired pulmonary function, FEV1 below 50%. **Conclusion:** The present study covers the radiological aspects of pulmonary emphysema, illustrating the main radiological signs for making a diagnosis of pulmonary emphysema. Thus, the pathophysiological and radiological aspects were presented, so we assume that the objective of the article was reached.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma limitação ao fluxo aéreo irreversível, associada normalmente a uma resposta inflamatória exacerbada do tecido pulmonar a inalação de partículas ou gases nocivos. A exposição contínua dos fatores predisponentes como o tabagismo, levam a piora progressiva da atividade respiratória chegando a limitar atividades corriqueiras^{1,2,3}. Nem todos os pacientes que apresentam DPOC chegam a ter uma piora da atividade pulmonar, sendo assim é considerada uma condição que pode ser prevenida.

É uma das principais causas de morte no mundo, as previsões mostram que pode se tornar a terceira mais frequente em 2020, no Brasil ela é a sexta causa de mortalidade e a quinta de internações hospitalares no sistema único de saúde (SUS). A prevalência se torna maior em indivíduos do sexo masculino e aumenta com a idade. Essa desproporção entre os sexos deve-se a maior prevalência de tabagismo entre os homens e exposição ocupacional, com o aumento da prevalência do tabagismo entre as mulheres os dados têm mostrado cada vez uma discrepância menor^{4,5}.

O tabagismo é o principal causador de DPOC[6], porém mesmo entre os

fumantes nem todos desenvolvem a doença e isso se deve a componentes genéticos.

OBJETIVO

Disseminar o conhecimento sobre o enfisema pulmonar, visando detecção precoce e com auxílio de exames de imagem.

MATERIAL E MÉTODO

Iconografia vem do grego *eykon* (imagem) e *grafia* (desenhar ou escrever), no caso significa descrição de imagens. Dessa forma foram utilizadas imagens do acervo pessoal do Dr. Léo de Oliveira Freitas. Pontualmente, foram utilizadas duas imagens anatomopatológicas encontradas no livro de patologia Robbins objetivando melhorar a compreensão da doença.

Para confecção do presente estudo foi feita pesquisa nas bases de dados PUBMED e LILACs indexando as seguintes palavras-chave: DPOC, enfisema pulmonar (pulmonary emphysema) e doença pulmonar (*lung disease*). No PUBMED, o total de 18.338 artigos encontrados na internet, foram selecionados 430 com publicações partir do ano de 2018. Excluindo aqueles de acesso restrito e com pesquisas realizadas em outras espécies, restaram 246 na línguas inglesa. Na Cochrane, o total de 27 artigos foram encontrados, excluindo pesquisas antigas selecionou-se 9 artigos. Com o uso das duas bases de dados e o livro foram utilizados 15 trabalhos como base nas discussões.

DISCUSSÃO

Doença pulmonar obstrutiva crônica

A fisiopatologia da doença é compreendida com uma diminuição volume expiratório forçado em um segundo (VEF1), o qual ocorre por uma redução capacidade vital forçada (CVF) gerando o cálculo $VEF1/CVF$, que serve para o diagnóstico⁷. Essa razão diminui por dois motivos o primeiro e o recuo na elasticidade pulmonar e o segundo a obstrução da região terminal das vias aéreas. A CVF diminui pelo aprisionamento de ar no pulmão levando a um aumento no volume residual maior que a capacidade total do pulmão. As alterações físicas tendem a aparecer quando o paciente apresenta uma função pulmonar bastante comprometida, VEF1 menor que 50%.

Os componentes microscópicos das alterações causadas na DPOC são o espessamento da parede brônquica, fibrose, aumento da produção e secreção de muco intraluminal, alterações das pequenas vias aéreas, perda da elasticidade pulmonar e dos pontos de fixação dos bronquíolos terminais aos alvéolos⁶. A atuação causada pelos macrófagos, neutrófilos e principalmente linfócitos TCD8, causados pela inalação de

gases e partículas nocivas levam ao processo de inflamação crônica. As células descritas anteriormente liberam vários mediadores (leucotrienos, interleucina 8, fator de necrose tumoral), lesando estruturas pulmonares e levando a um processo de inflamação que repara e destrói ciclicamente suas estruturas⁸. Esses ciclos de reparação e destruição levam ao remodelamento pulmonar, por meio da deposição de colágeno e formação de tecido cicatricial, além de aumento da musculatura lisa, levando a redução da luz terminal das vias aéreas consequentemente uma obstrução contínua⁶.

O diagnóstico de DPOC é dado a partir de uma história clínica de exposição a fatores conhecidamente indutores com limitação ao fluxo aéreo que não é revertido. Após a avaliação do paciente que se encaixa nesse quadro, o paciente é submetido ao exame chamado de espirometria que vai avaliar a razão VEF1/CVF se o resultado for menor que 70% ou menor que 80% depois do uso de broncodilatador ou paciente é diagnosticado com DPOC e também é classificado o nível de obstrução^{9,10}.

No enfisema pulmonar o paciente apresenta geralmente o tórax em tonel (diâmetro anteroposterior aumentado), hipotrofia muscular generalizada com aumento das incursões respiratórias¹¹. Outras características clínicas incluem redução universal do murmúrio vesicular, hipertimpanismo a percussão, hipofonese de bulhas cardíacas e ictus cordis pouco intenso ou impalpável.

A classificação do enfisema é feita pela região lobular acometida, podendo ser dividido em 4 subtipos: centroacinar, pan acinar, acinar distal e irregular. Porém somente os dois primeiros fazem alterações clínicas significativas.

Centroacinar

No centroacinar ocorre destruição das paredes do ácino na região central enquanto que na região distal os alvéolos presentes não apresentam alterações. Mais severa nos lobos superiores. Mais relacionado ao tabagismo

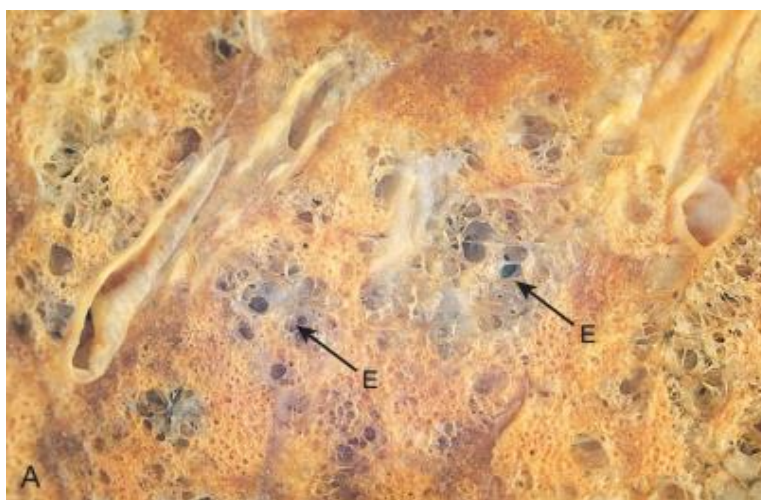


Figura 1 – Apresenta um enfisema centrolobular, áreas centrais (setas) apresentam lesão enfisematosa. Fonte: KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins patologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

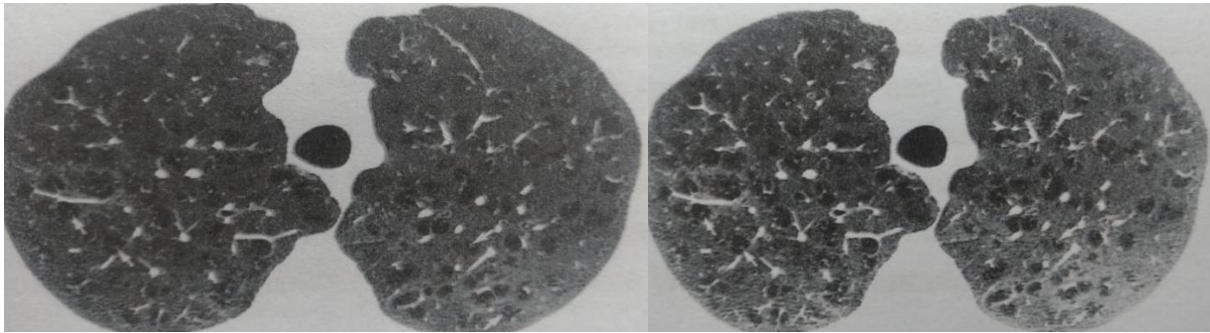


Figura 2 - As lesões centroacinares são ovaladas, fortemente hipodensas e mais expressivas nos terços superiores dos pulmões. Elas são as responsáveis pela hipertransparência difusa na radiografia de tórax nessas regiões. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.



Figura 3. A imagem mostra dilatação da artéria do tronco pulmonar (seta), hipertensão arterial pulmonar. Adicionalmente observar sinais do enfisema. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.

Pan acinar

No pan acinar o envolvimento ocorre desde o bronquíolo terminal ao alvéolo. Mais localizado nas bases pulmonares. Mais relacionado a deficiência de alfa 1 antitripsina¹³.

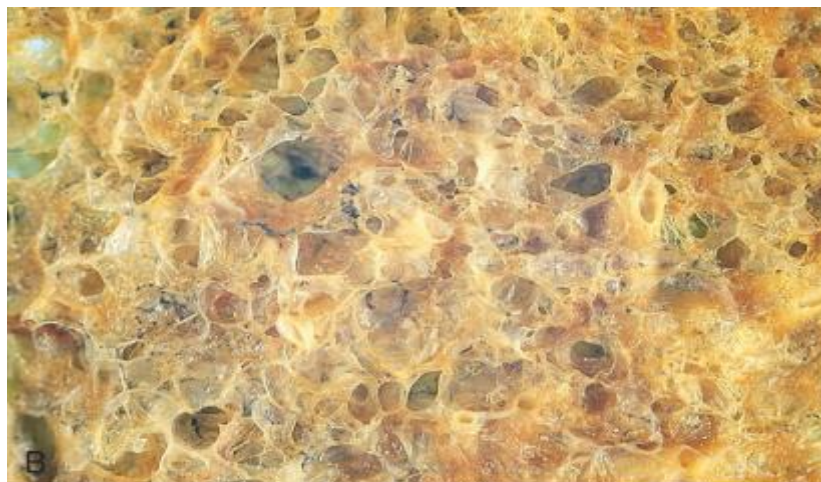


Figura 4 – Apresenta um enfisema pan acinar que envolve toda arquitetura pulmonar. Fonte: KUMAR, Vinay;

ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins patologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

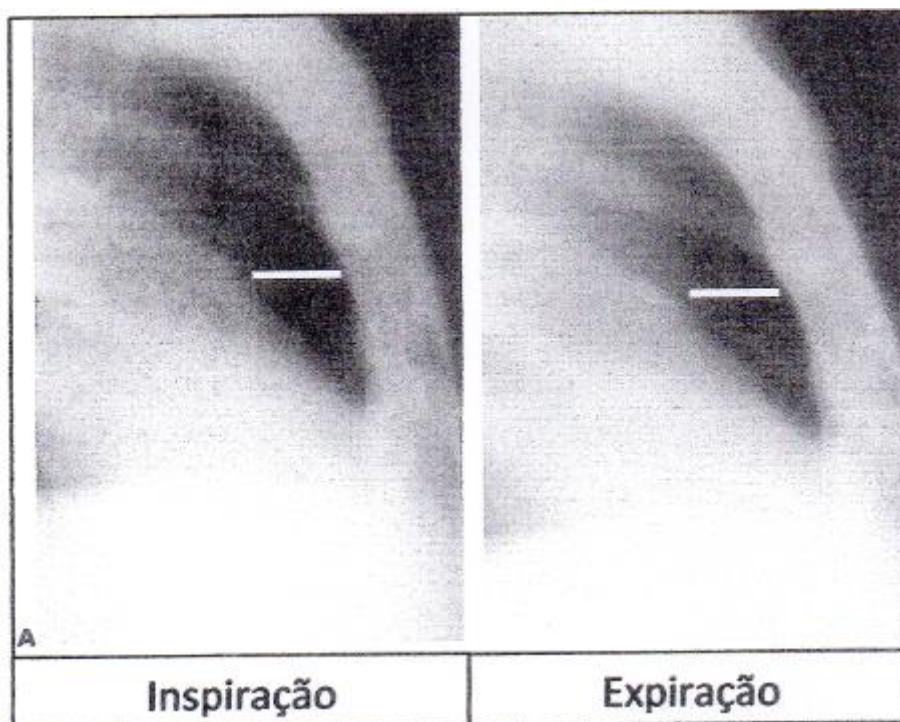


Figura 5 - Apresente o sinal radiológico mais precoce, com a presença do espaço retro esternal fixo. Identificado na seta. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.



Figura 6 - Sinal do diafragma em escada. A imagem ocorre devido a aderência de bolhas na base do pulmão ao diafragma. Esta aderência provoca contração assimétrica da musculatura do diafragma direito. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.

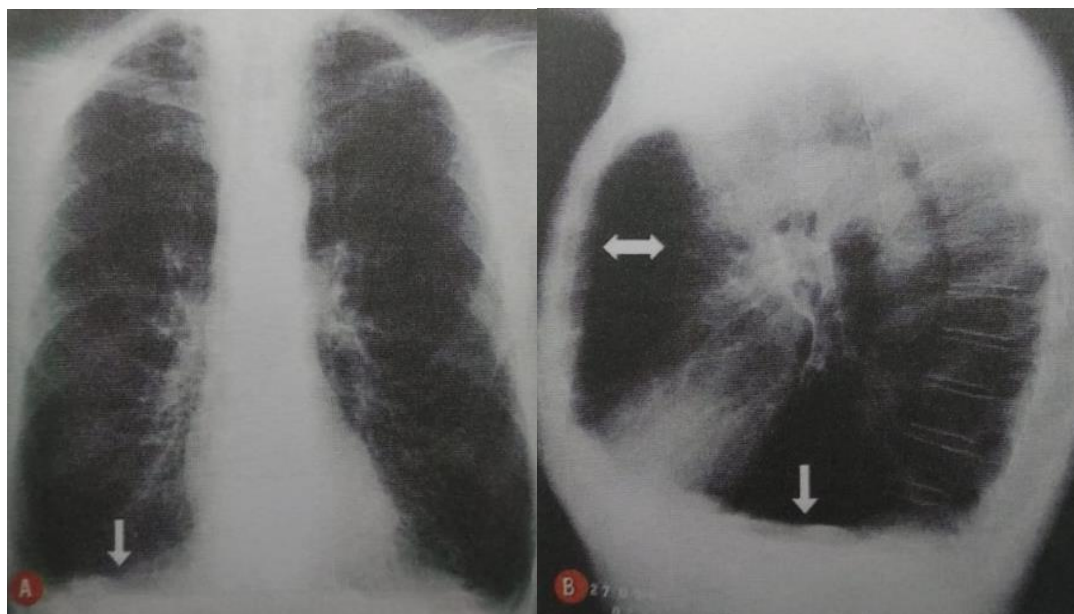


Figura 7 e 8 - Apresentam a tríade radiológica clássica: aumento do volume pulmonar, hipertransparência difusa, diminuição do número e calibre dos vasos. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.

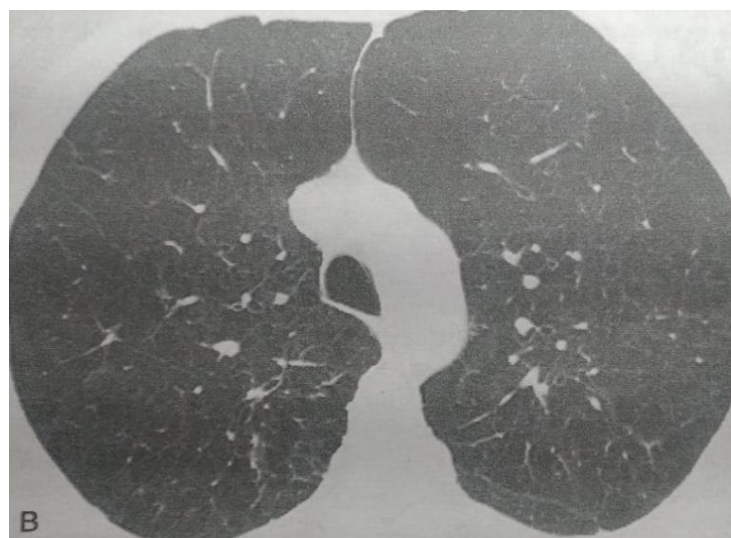


Figura 9 - A imagem apresenta uma TC de tórax em janela para parênquima mostrando diminuição do número e do calibre dos vasos com aumento do volume e diminuição da densidade dos pulmões. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.

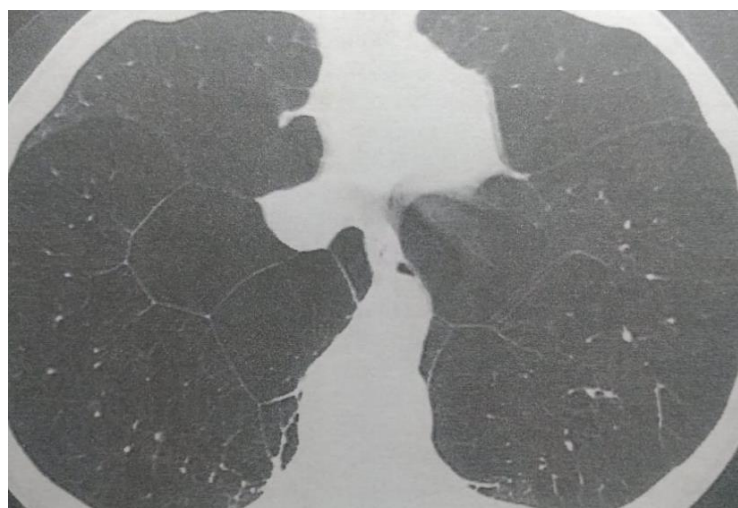


Figura 10 - A imagem apresenta numerosas bolhas nos lobos inferiores. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.

Intercorrências

Na imagem abaixo podemos identificar um pneumotórax, que resulta da rotura de uma bolha de ar em direção ao espaço pleural. No pneumotórax encontramos sempre o pulmão reduzido de volume. Os pacientes que apresentam essa intercorrência são sempre candidatos ruins a cirurgia, pois podem apresentar complicações na anestesia pelo comprometimento pulmonar [14].

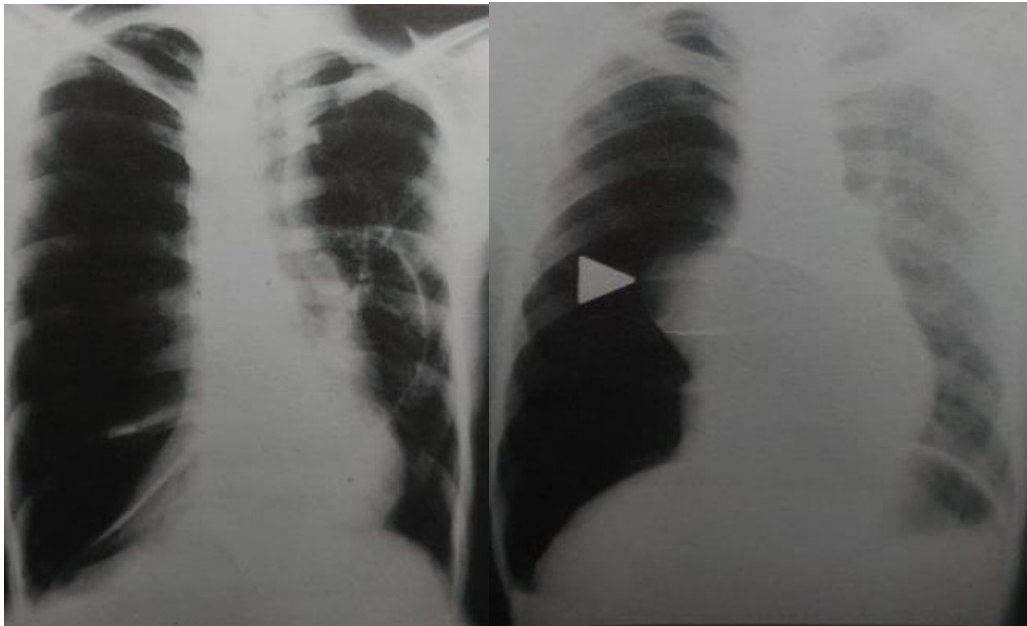


Figura 11 e 12 – Pneumotórax. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.

Na radiografia e tomografia computadorizada abaixo, respectivamente, e apresentado um caso de enfisema com pneumonia onde mostra um aspecto clássico de queijo suíço, pois o exsudato inflamatório não ocupa totalmente os espaços bolhosos.

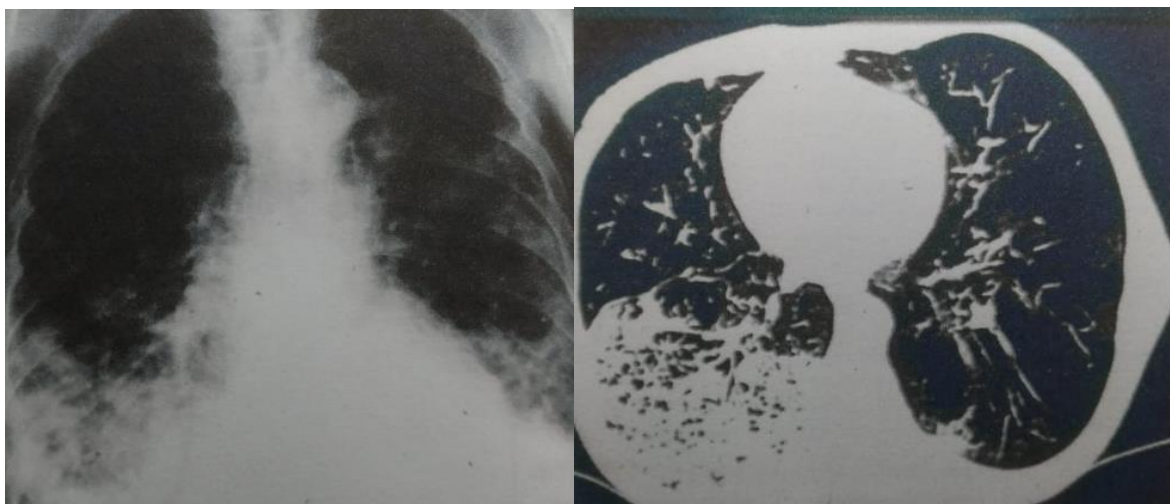


Figura 13 e 14 – Pneumonia. Fonte: Arquivo pessoal Dr. Léo de Freitas.

Na imagem a seguir apresenta um câncer de pulmão. Os tipos histológicos mais frequentes são o carcinoma de células escamosas e o carcinoma indiferenciado de pequenas células. Ambos os tipos histológicos possuem forte relação com o tabagismo.

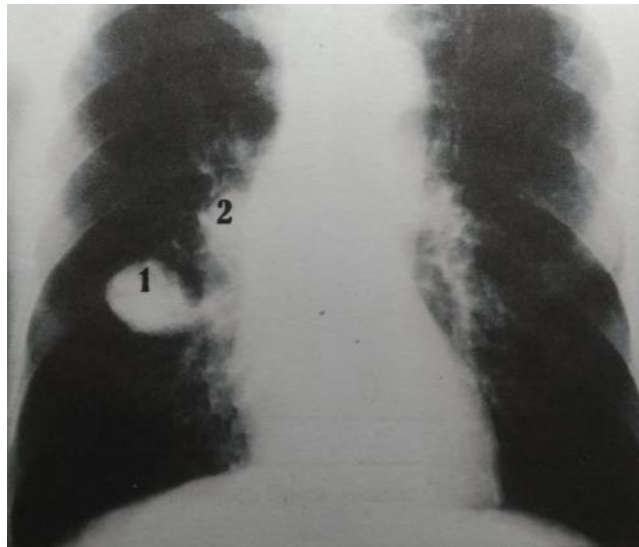


Figura 15 – Apresenta um tumor, (1) sendo câncer de pulmão e (2) linfonodomegalia metastática. Fonte: Arquivo pessoal. Dr. Léo de Oliveira Freitas.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) leva a insuficiência ventricular direita, com dilatação das artérias pulmonares principais, do ventrículo e do átrio direito, da veia cava superior, e da veia cava inferior e hepatomegalia[15]. A figura abaixo apresenta HAP, as lesões destrutivas centrolobulares redirecionam o fluxo para os lobos inferiores que aumentam calibre.

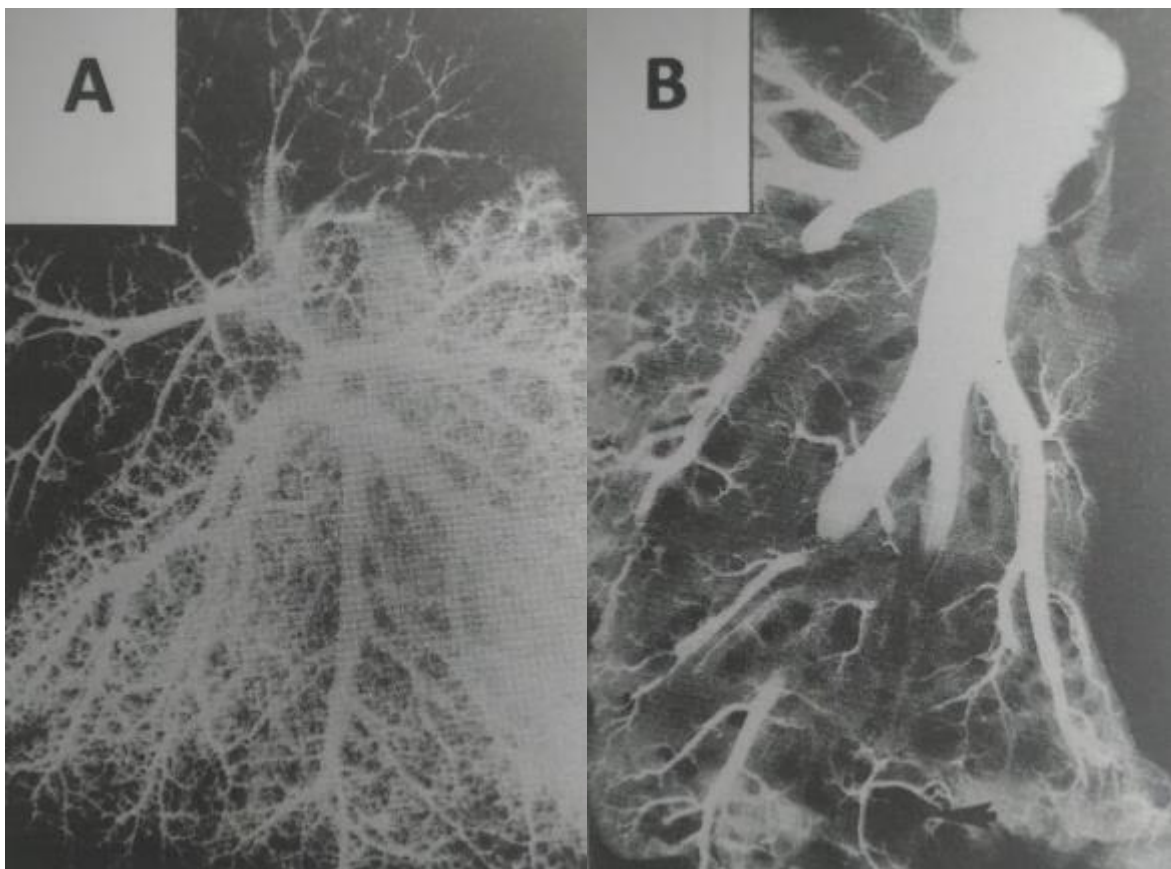


Figura 16 e 17 – Apresenta hipertensão arterial pulmonar leve (A) e grave (B). Fonte: Arquivo pessoal. Dr. Léo de Oliveira Freitas.

CONCLUSÃO

O presente trabalho abrange os aspectos radiológicos do enfisema pulmonar, ilustrando os principais sinais radiológicos para a realização de um diagnóstico de enfisema pulmonar. Deste modo, foram apresentados aspectos fisiopatológicos e radiológicos, sendo assim supomos que o objetivo do artigo foi atingido.

As apresentações radiológicas mais comuns no enfisema pulmonar podem ser divididas em duas categorias os centroacinares e pan acinares. Os aspectos do enfisema centro acinar a serem procurados são: lesões ovaladas, fortemente hipodensas, mais expressivas nos terços superiores dos pulmões e dilatação da artéria do tronco pulmonar. A avaliação do pan acinar deve incluir: o espaço retroesternal fixo, aumento do volume pulmonar, diminuição do calibre dos vasos com atenuação no terço médio e o sinal do diafragma.

Os aspectos radiológicos e tomográficos do enfisema são abundantes para o diagnóstico. Juntamente com a história clínica natural e a espirometria eles têm valor diagnostico imensurável, permitindo a instituição o diagnóstico do enfisema.

REFERÊNCIAS

1. van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung Volume Reduction Surgery for Diffuse Emphysema. Cochrane Database Syst Rev, out 2016, p.1-71.
2. Chou WY. Different Durations of Corticosteroid Therapy for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cochrane Database Syst Rev, jan 2008, p.1-56.
3. Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral Corticosteroids for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cochrane Database Syst Rev, abr 2001, p.1-105.
4. Saad Júnior R, Lopez JMA, Dorgan Neto V, Botter M, Rivaben JH, Martins CB. Pneumostomia: Uma Proposta Operatória Para O Tratamento Do Enfisema Pulmonar Difuso Grave. Rev. Col. Bras. Cir., 2019, v. 46, n. 3, p.1-10.
5. Lee EG, Rhee CK. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using An Endobronchial Valve To Treat A Huge Emphysematous Bullae: A Case Report. BMC Pulm Med, maio 2019, v. 19, n. 1.
6. Higham A, Quinn AM, Cançado J, Singh D. The Pathology of Small Airways Disease In COPD: Historical Aspects and Future Directions. Respir Med Res, mar 2019, v. 20, n. 1, p.1-11.
7. Zimmermann SC, Tonga KO, Thamrin C. Dismantling Airway Disease with The Use of New Pulmonary Function Indices. Eur Respir Rev, mar. 2019, v. 28, n. 151, p.180122-180131.
8. Skurikhin E, Pershina OV, Pakhomova AV, Pan ES, Krupin VA, Ermakova NN, et al. Endothelial Progenitor Cells As Pathogenetic And Diagnostic Factors, And Potential Targets for GLP-1 In Combination With Metabolic Syndrome And Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Mol Sci, mar. 2019, v. 20, n. 5, p.1105-1124.

9. Stoel BC, Stolk J, Bakker ME, Parr DG. Regional Lung Densities in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Compared To Predicted Values. *Respir Med Res*, fev 2019, v. 20, n. 1, p.1-10.
10. Cheng T, Li Y, Pang S, Wan HY, Shi GC, Cheng QJ. Emphysema Extent On Computed Tomography Is A Highly Specific Index In Diagnosing Persistent Airflow Limitation: A Real-World Study In China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, dez 2018, v. 14, p.13-26.
11. Sha J, Rorke S, Langton D. Airway Smooth Muscle as An Underutilised Biomarker: A Case Report. *BMC Pulm Med*, jan. 2019, v. 19, n. 1, p.1-4.
12. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins patologia básica. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
13. Ysal P, Uzun H. Relationship Between Circulating Serpina3g, Matrix Metalloproteinase-9, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -2 with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. *Biomolecules*, fev. 2019, v. 9, n. 2, p.62-75.
14. Lan L, Jiayang L, Xin X, Yanyi C. Lung Volume Reduction Under Spontaneous Ventilation in a Patient with Severe Emphysema. *JACC Case Rep*, jan. 2019, v. 20, p.125-130.
15. Yu N, Yuan H, Duan HF, Ma JC, Ma GM, Guo YM, et al. Determination of vascular alteration in smokers by quantitative computed tomography measurements. *Medicine (Baltimore)*, fev. 2019, v. 98, n. 7, p.1-7.

MEDICINA DE EMERGÊNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NA FORMAÇÃO MÉDICA

EMERGENCY MEDICINE AND ITS IMPORTANCE IN MEDICAL TRAINING

Emanuela B. C. Carneiro¹; Luis Filipe Figueiredo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Medicina de Emergência; Educação Médica; Internato e Residência.
Keywords: *Emergency Medicine; Education, Medical; Internship and Residency.*

RESUMO

Introdução: No Brasil, a medicina de emergência passou a ser reconhecida como especialidade em 2015. Em 2012 a Associação Brasileira de Ensino Médico (ABEM) elaborou as recomendações para o ensino de urgência e emergência do projeto ABEM/OPAS – 50 anos das Diretrizes Curriculares Nacionais (DCNS). **Objetivos:** Promover uma discussão sobre o atual quadro de ensino de urgência e emergência no país. Analisar a grade curricular do Centro Universitário Serra dos Órgãos para entender se as mesmas recomendações estão presentes em seu currículo. **Métodos:** Seleção das publicações mais relevantes sobre o ensino de urgência e emergência. Leitura e comparação do Currículo Integrado do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO. **Resultados:** A partir dos objetivos colocados por esse trabalho pode se demonstrar a importância do ensino de urgência e emergência ao longo de toda a formação, envolvendo todas as áreas do ensino médico. **Conclusão:** o Currículo Integrado do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO cumpre em sua maioria as recomendações do projeto ABEM/OPAS – 50 anos das DCNS.

ABSTRACT

Background: In Brazil, emergency medicine was recognized as a specialty in 2015. In 2012 the Brazilian Association of Medical Education (ABEM) prepared the recommendations for urgent and emergency teaching of the ABEM / PAHO project - 50 years of the national curriculum guidelines (DCNS). **Objectives:** To promote a discussion about the current urgency and emergency teaching framework in the country. Analyze the curriculum of the Centro Universitário Serra dos Órgãos (Unifeso) to understand if the same recommendations are present in your curriculum. **Methods:** Selection of the most

¹ Discente do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos. manucaeres@gmail.com

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

relevant publications on urgency and emergency teaching. Reading and comparing of the Integrated Curriculum of the Unifeso's Medical Undergraduate Course. **Results:** From the objectives set by this work can be demonstrated the importance of teaching urgency and emergency throughout the training, involving all areas of medical education. **Conclusion:** The Integrated Curriculum of the Unifeso Medical Undergraduate Course mostly meets the recommendations of the ABEM / PAHO project - 50 years of DCNS.

INTRODUÇÃO

No Brasil as discussões sobre o ensino de Urgência e Emergência começam a tomar fôlego com a implantação das novas Diretrizes Curriculares Nacionais para o curso de medicina, e também para ações na residência médica. Em 2015 a medicina de emergência foi reconhecida como especialidade médica, ampliando ainda mais as discussões sobre a forma como se organiza o ensino de emergência nas graduações.¹

O ensino de urgência e emergência na graduação médica não é diretamente abordado nas Diretrizes Curriculares Nacionais para os cursos de medicina como uma grande área do internato médico em 2001, como também não há qualquer especificação sobre seu ensino durante o curso. Apenas no parágrafo XIV do artigo 5º descreve-se que “a formação do médico tem por objetivo dotar o profissional dos conhecimentos requeridos para o exercício das seguintes competências e habilidades específicas: realizar procedimentos clínicos e cirúrgicos indispensáveis para o atendimento ambulatorial e para o atendimento inicial das urgências e emergências em todas as fases do ciclo biológico”. Desta forma, na formação do profissional de saúde, particularmente dos médicos, tanto no curso de graduação, quanto na residência médica, o ensino das emergências médicas traumáticas e não traumáticas, não tem merecido destaque, visto que na quase totalidade das vezes, não há programa estruturado de ensino para emergências médicas na matriz curricular das faculdades de Medicina em nosso País.²

Mesmo assim, o médico recém-formado, ingresso ou não em programa de residência médica, terá como uma das principais oportunidades de emprego, o trabalho em regime de plantões em Unidades de Pronto Atendimento ou de Pronto Socorro, além das Unidades Básicas de Saúde (UBS) na atenção primária e em Programas de Saúde da Família (PSF). Em todos estes cenários de atuação profissional estão expostos ao atendimento de pacientes em situações de urgência e emergência. Tal deficiência na formação médica também vai em direção contrária às estatísticas, que mostram que 70% dos médicos trabalham, por um bom tempo de sua vida profissional, principalmente nas fases de iniciação e afirmação profissional, em plantões de pronto atendimento, estando

na linha de frente do atendimento às emergências sem o devido preparo técnico e emocional. Como mostrado na pesquisa “Perfil dos Médicos no Brasil”, coordenada pela Fiocruz e pelo Conselho Federal de Medicina, estes profissionais estão expostos ao desgaste por excesso de trabalho, jornada de trabalho prolongada, multiemprego, baixa remuneração, más condições de trabalho e excesso de responsabilidade.³

Cria-se um paradoxo, pois numa área que deveria ter os médicos mais experientes e bem preparados, ocorre o contrário! Existe um maior risco ético-profissional e jurídico, pelo excesso de carga profissional, pela pouca valorização e estresse pessoal/profissional, os médicos mais experientes migram para outros tipos de atividades e, as vagas neste mercado de trabalho acabam sendo preenchidas por médicos recém-formados.³

OBJETIVOS

Considerando o quadro atual do ensino de Urgência e Emergência exposto acima, a pesquisa apresentada tem como objetivos: avaliar se o ensino de emergência na graduação de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos cumpre de forma satisfatória as recomendações para o ensino de urgência e emergência do projeto ABEM/OPAS – 50 anos das DCNS, discutindo sobre o ensino de urgência e emergência no Brasil, mostrando o histórico da criação da medicina de emergência como especialidade, principalmente na América do Norte.

MÉTODOS

A avaliação do ensino de Urgência e Emergência na graduação de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos será realizada através da comparação dos itens da grade curricular do curso com as recomendações para o ensino de urgência e emergência do projeto ABEM/OPAS – 50 anos das DCNS.

Para a discussão do tema ensino de urgência e emergência na graduação e residência, foi feita uma busca de artigos, diretrizes e revisões de literatura através dos descritores: medicina de emergência, educação médica, internato e residência. Foram selecionadas publicações de 1997 a 2019. A base de dados utilizadas foram: SciELO e PubMed. Foram encontrados 3.068 artigos dos quais 15 artigos foram selecionados de acordo com a importância estatística e contemplação do tema.

RESULTADOS

Nos Estados Unidos a medicina de emergência é reconhecida como especialidade médica desde 1989, o fato da especialidade médica ser reconhecida e

estruturada há mais de 50 anos, torna os serviços de emergência do país mais organizados, pois conta com estrutura adequada e médicos capacitados para realizar o atendimento de emergência.⁴

O primeiro programa de residência em Medicina de Emergência foi desenvolvido na Universidade de Cincinnati em 1970. No mesmo ano, a University Association of Emergency Medical Service (UA/EMS) foi fundada. Um dos primeiros passos para o reconhecimento formal da Medicina de Emergência como especialidade, nos Estados Unidos, ocorreu em 1973, quando foi concedido um assento provisório na American Medical Association House of Delegates, tornando-a permanente após dois anos. Já em 1976, foi criada a American Board of Emergency Medicine (ABEM), e seu reconhecimento ocorreu em 1979 pela American Board of Medical Specialties (ABMS), o que permitiu, após dez anos (1989), o reconhecimento da medicina de emergência como especialidade médica nos Estados Unidos da América (EUA). Neste mesmo ano, a UAEM e a STEM fundiram-se para formar a Society for Academic Emergency Medicine (SAEM), atual organização acadêmica da especialidade para educação e pesquisa. A American Academy of Emergency Medicine (AAEM), uma nova sociedade profissional, foi fundada em 1993 para promover melhores condições de trabalho para os médicos emergencistas.⁴

No mundo a prática da medicina de Emergência encontra-se dividida em duas vertentes: o modelo anglo-americano e o modelo franco-germânico. O primeiro reconhece a emergência como especialidade, nela o cuidado dos pacientes graves é realizado por médicos especialmente treinados, com capacidade para pôr em prática uma ampla variedade de serviços a todos os pacientes que se apresentem em um serviço de emergência adequadamente preparado. A Medicina de Emergência é reconhecida neste modelo como uma especialidade independente e com associações profissionais próprias. Existe um plano estruturado de capacitação e educação por meio de residências médicas para interessados na especialidade e cursos de qualificação reconhecidos para os médicos não emergencistas. Alguns países adotam tal modelo: EUA, Reino Unido, Irlanda, Finlândia, Austrália, Nova Zelândia, Coreia do Sul, Israel, Cingapura, China, México, Peru e Nicarágua.⁴

O modelo Franco-Germânico existe em países como Alemanha, França, e Rússia, onde a Medicina de Emergência não é reconhecida como especialidade. A maioria dos médicos que atendem nas emergências provém de outras especialidades, como anestesiologia, cirurgia geral e medicina interna, situação muito semelhante à do

Brasil hoje. Em 1996, a Itália – que até então considerava a Medicina de Emergência como um ramo da medicina interna – iniciou um programa de residência médica em Medicina de Emergência, começando a trocar o sistema anterior (franco-germânico) pelo modelo atual (anglo-americano). ⁴

Em 24 de junho de 2010, o Conselho Federal de Medicina (CFM) sediou em Brasília (DF) o I Fórum Nacional de Urgência e Emergência, com o apoio da Associação Médica Brasileira (AMB) e da Federação Nacional dos Médicos (FENAM), com a participação de representantes dos Ministérios da Saúde e da Educação, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) e Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), que discutiram estratégias a fim de solucionar os problemas que vêm ocorrendo nas urgências do País. ⁵

Em 20 e 21 de outubro de 2011, também na sede do CFM em Brasília foi realizado o II Fórum Nacional de Urgência e Emergência, reunindo médicos e especialistas que atuam na área. A necessidade do reconhecimento imediato da especialidade “Emergência Médica” foi eleita uma das prioridades para o setor pelos participantes. Foi apresentado o resultado de um questionário sobre o ensino de urgência e emergência nos cursos de graduação de Medicina no Brasil, que foi encaminhado a 160 cursos e respondido por 39% destes. Dados interessantes foram observados, tais como: em algumas escolas, tais atividades não constam da matriz curricular; outras possuem programa com conteúdos bem definidos; a carga horária variou de menos de 200 horas a pouco mais de 2.000 horas; foram citados como cenários de prática o pronto-socorro hospitalar, unidade de urgência e emergência e laboratório de habilidades. As principais dificuldades elencadas para o ensino de urgência e emergência foram: inadequados cenários de prática; hospitais universitários sem pronto-socorro; dificuldade de parceria da escola/serviço; estrutura física inadequada para assistir e ensinar; falta de professores preparados e disponíveis; falta de preceptores e de equipes capacitadas, e alto custo de laboratório de habilidades e manequins. ⁵

As DCNs para os Cursos de Medicina publicadas em 2001 estabeleceram os princípios gerais que devem nortear a formação de médicos no Brasil definindo competências, habilidades, atitudes e conteúdos programáticos a serem desenvolvidos com o objetivo de formar um profissional adequado às necessidades da sociedade. Mais recentemente, essas diretrizes foram revistas em 2014 com o objetivo de formar profissionais competentes nas áreas de: I – Atenção à Saúde; II – Gestão em Saúde; III – Educação na Saúde. ⁶

Com relação ao tempo de prática, mantém-se a importância do internato, com duração de pelo menos 35% do curso (dois anos), mas adiciona-se o mínimo de 30% de sua carga horária na Atenção Básica e em Serviço de Urgência e Emergência (devendo predominar a Atenção Básica). Os 70% restantes devem ser divididos nas outras áreas: Clínica Médica, Cirurgia, Ginecologia-Obstetrícia, Pediatria, Saúde Coletiva e Saúde Mental. A carga horária destas atividades deverá ser eminentemente prática, sendo que a carga horária teórica não deverá ultrapassar 20% do total. Também houve a definição de carga horária máxima de 12 horas diárias e 44 horas semanais.⁶

DISCUSSÃO

O “Projeto ABEM 50 anos – Dez anos das Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina”, foi aprovado em 2012 através do financiamento da Organização Pan Americana de Saúde (OPAS). Uma das prioridades colocada pela ABEM foi o subprojeto “Situações do ensino de urgência e emergência nos cursos de graduação de Medicina”, que tinha como metas: conhecer as informações e dados do ensino de urgência e emergência dos cursos de medicina associados; analisar o conjunto das informações e dados com dirigentes escolares e gestores do Sistema Único de Saúde (SUS); diagnosticar os aspectos situacionais e as expectativas; e discutir as proposições em consenso para que houvesse uma recomendação nacional para a estruturação deste ensino na matriz curricular das escolas médicas.¹

O trabalho se destinou a conhecer as escolas e suas necessidades de conhecimentos, habilidades e atitudes para o atendimento das situações das situações de urgência e emergência, no contexto da atenção integral contínua à saúde, e elaborar recomendações para a estruturação deste ensino na matriz curricular para todos os cursos de medicina no Brasil.¹

As escolas convidadas a participar do estudo foram as escolas associadas a ABEM que já tiveram ao menos uma turma de médicos formados. O questionário foi respondido por 54 das 156 escolas médicas associadas a ABEM.¹

A partir de discussões realizadas em oficinas nacionais, juntamente com o resultado do Projeto 10 anos das Diretrizes Curriculares nacionais do curso de graduação em medicina foram criadas as Recomendações para o ensino de urgência e emergência do projeto ABEM/OPAS – 50 anos das DCNS. As mesmas serão analisadas em comparação a grade curricular da Universidade Serra dos Órgãos (UNIFESO) e com a percepção dos alunos do 6º ano de medicina de 2019.¹

Segundo as recomendações, nos dois primeiros anos do curso deve haver uma

programação voltada para primeiros socorros ou suporte básico de vida, capaz de despertar o interesse dos alunos e capacitá-los para situações que possam vivenciar em temas relacionados a emergências médicas traumáticas e não traumáticas com conhecimento para ativação do sistema de urgência e emergência e de seus recursos.

Dando continuidade a essas atividades, deve-se estimular a inserção dos alunos em atividades/programas de extensão universitárias que focalizem a prevenção de acidentes e de agudização das doenças crônicas, e ensino de Suporte Básico à Vida.

Na grade curricular do UNIFESO consta como o 4º ponto da Unidade Educacional do primeiro período o atendimento pré-hospitalar, e como 3º ponto das Competências a serem construídas no Primeiro Período: ABCD do atendimento pré-hospitalar e biossegurança. Dentre as habilidades a desenvolvidas no primeiro período se encontram: técnica de curativo – apresentação do instrumental; Grande Acidente; Suporte Básico de Vida; Atendimento pré-hospitalar no trauma, na avulsão dentária, na crise convulsiva, na obstrução de vias aéreas superiores, e em queimaduras.⁷

Já no terceiro e quarto ano, as recomendações para o ensino de urgência e emergência do projeto ABEM/OPAS – 50 anos das DCNS sugerem uma programação diversificada com conteúdo e treinamento de habilidades básicas envolvendo emergências traumáticas e não traumáticas, nas grandes áreas – Clínica Médica, Cirurgia, Pediatria, Ginecologia/Obstetrícia – tendo como modelos de programação os cursos de imersão em urgência (PHTLS, ACLS, ATLS, PALS E ALSO). As recomendações indicam o treinamento em laboratórios de habilidades/simulação.^{1,8}

Conteúdos sobre as portarias que norteiam a organização do sistema de urgência e emergência devem ser ministrados nessa fase da graduação. Os alunos devem ter vivência prática no atendimento pré-hospitalar fixo (englobando acolhimento e classificação de risco) e móvel (na Unidade de Suporte Avançado, sob supervisão de médicos), bem como na central de regulação de urgência para o melhor entendimento do funcionamento da rede de urgência.^{8,9}

Ao analisar a grade curricular da UNIFESO em relação a essas recomendações, encontramos no sexto período atividades realizadas no laboratório de habilidade relacionadas a emergências pediatrias: PALS, Reanimação do Recém-Nascido e Atendimento Hospitalar na criança vítima de trauma. No sétimo período, o Suporte Avançado de Vida em Cardiologia (ACLS) é abordado através de uma atividade no laboratório de atividades. Já no oitavo período, temas como trauma, queimaduras e ATLS são abordados nas Competências a serem desenvolvidas, e habilidades práticas

como toracocentese e acesso cirúrgico as vias áreas são desenvolvidas no laboratório de habilidades, o currículo também descreve atividades para a abordagem o Suporte de Vida Avançado do Trauma (ACLS).⁷

No internato as recomendações sugerem que os conhecimentos não sejam fragmentados e que seja assegurada a continuidade da programação conjunta nos estágios práticos de Urgência e Emergência envolvendo as áreas de Clínica de Médica, Cirurgia, Pediatria, Ortopedia, Ginecologia/Obstetrícia, Neurologia e Psiquiatria. O interno deve ser inserido nas atividades práticas com pacientes com supervisão, evitando sua utilização apenas como força de trabalho, sem a devida discussão dos casos atendidos pelos alunos.⁹

As habilidades a serem aprendidas pelo médico em formação, principalmente para o atendimento na emergência, é definido pela especialidade. Ao longo do tempo, foram identificadas as seis competências gerais do médico emergencista: atendimento ao paciente, conhecimento médico, comunicações interpessoais, profissionalismo, aprendizagem e melhora baseada na prática, e prática baseada em sistemas.¹⁰

Para cumprir essa finalidade, em 2004, a ABEM iniciou uma revisão das normas da certificação inicial. Esta revisão trabalhou com as seis competências gerais (domínios) definidas pela Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) em 1998: 1. Assistência ao paciente; 2. Conhecimento médico; 3. Comunicação interpessoal; 4. Profissionalismo; 5. Aprendizagem baseada na prática e aperfeiçoamento (PBL); 6. Prática baseada em sistemas.¹⁰

Em 2008, a ACGME estabeleceu as competências para o projeto de acreditação, incluindo mais dois componentes: 1. Desenvolvimento de marcos de competências para cada especialidade; 2. Implementação de ferramentas de avaliação para cada marco de competência.¹¹

Os marcos de competência são capazes de fornecer os mecanismos para a avaliação do desenvolvimento do graduando em medicina, do médico residente em dimensões chave dos elementos da competência em uma especialidade ou subespecialidade e, posteriormente a recertificação do médico especialista.¹¹

Os marcos educacionais representam habilidades explícitas ou comportamentos que ocorrem durante o processo de tornar o médico capaz de “atividades profissionais confiáveis” definidas para cada especialidade.^{11,12}

Através desses elementos é possível monitorar o progresso, utilizando marcos e determinando se houve progresso, estagnação ou regressão como uma indicação da

necessidade específica de correções. O marco corresponde ao comportamento observável dentro de cinco níveis de proficiência, desde o nível 1 de entrada (graduando da escola médica), ao nível 5, um nível a ser alcançando após anos de prática clínica. O nível 4 é o comportamento esperado para o médico residente da medicina de emergência para certificação da ABEM.^{11,12}

Desta forma, o nível 1 possui os marcos projetados para corresponder ao nível de competência dos alunos de medicina ao se formarem, e antes de entrar na residência. Estes resultados são úteis para o desenvolvimento de um método válido para a avaliação do desempenho médico dos alunos. Isto permite que cada instituição possa adequar seu currículo em direção às metas e seus alunos para alcançarem estes resultados. Desta forma, as escolas médicas podem ter uma compreensão muito mais clara do conhecimento básico e das habilidades esperadas dos alunos de graduação.^{11,12}

A importância dessas recomendações é definir as tarefas ou responsabilidades que os médicos com adequada formação devem executar sem supervisão depois de atingir os níveis de competências específicas consideradas suficientes. Ou seja, que podem ser confiadas a um aluno ou médico residente suficientemente competente.¹²

Mais recentemente, as várias associações médicas americanas vêm discutindo um novo modelo conceitual que são as chamadas “atividades profissionais confiáveis” (Entrustable Professional Activity – EPA). As EPAs definem atividades que requerem proficiência em várias competências simultaneamente, e são um foco mais adequado para avaliação de competências distintas, sendo independentemente executáveis, observáveis e mensuráveis no seu processo e resultado e, portanto, apropriadas para as decisões de avaliação e certificação.¹

Existem vantagens no uso das EPAs, como: as atividades fazem sentido para professor, estagiários e também ao público, representam o trabalho diário do profissional, situa as competências e marcos no contexto clínico; faz uma avaliação mais prática por marcos utilizando agrupamento de atividades significativas; adicionam explicitamente as noções de confiança e supervisão na equação de avaliação.¹

As EPAs são unidades de trabalho, enquanto as competências são as habilidades dos indivíduos. A EPA requer a integração de competências, geralmente entre diferentes competências gerais (domínios).¹

São necessárias duas competências fundamentais para toda EPA: 1) confiabilidade e 2) autoconsciência das limitações individuais, que gera comportamento de busca de ajuda. Sendo, então essas duas competências devem ser documentadas

para cada aprendiz antes de ser tomada qualquer decisão sobre a avaliação.¹

Uma vez determinadas as competências críticas para cada EPA, desenvolvem-se metas para cada competência. Assim, foram desenvolvidos dois marcos para cada competência: 1) o marco no qual o aluno/médico residente seria considerado “pré-confiável” (ou seja, ainda não é capaz de realizar a atividade sem supervisão direta) e 2) o marco no qual o aluno/médico residente poderia ser considerado “confiável” (ou seja, capaz de realizar a atividade sem supervisão direta).¹

As avaliações que utilizam as EPAs permitem identificar em qual fase de formação o aluno/médico se encontra, e qual o nível específico de supervisão ele necessita através de uma tabela que relaciona níveis de supervisão e a descrição das habilidades do aprendiz. A classificação apresenta cinco níveis, onde no nível 1 o aluno poderá apenas estar presente e observar e no nível 5 ele poderá fornecer supervisão a aprendizes mais inexperientes.¹

Em relação a medicina de emergência, as EPAs se caracterizam por unidades da prática profissional alinhadas aos cuidados clínicos. Tem capacidade para traduzir elementos da prática clínica em níveis de proficiência.¹

CONCLUSÃO

A construção das bases para o ensino de urgência e emergência se mostra um assunto pungente em todo mundo. Na América do Norte vemos um superior desenvolvimento da especialidade, devido ao seu maior tempo de existência, promovendo assim uma maior estruturação nas bases educacionais, o que permite a atuação nas emergências e pronto atendimento de profissionais muito bem preparados.¹³

No Brasil, apesar do reconhecimento recente da especialidade de medicina de emergência, há uma crescente construção no campo dos saberes educacionais, isso ocorre através de investimentos de universidades e da própria Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE).¹⁴

Em nosso cenário atual, assim como ocorre em outros países, há um aumento na prevalência de casos de urgência e emergência nos hospitais, que ocorre devido a maior longevidade da população, maior sobrevivência de pacientes com doenças crônicas, maior número de acidentes automobilísticos e maior violência civil.¹⁵

Juntamente com a expansão das escolas médicas brasileiras, e com um significativo aumento do número de médicos formados para os próximos anos, é muito importante que o egresso do curso de medicina tenha um conjunto de conhecimentos e

habilidades e atitudes que o tornem apto para um bom atendimento nos cenários de urgência e emergência, tanto traumáticas quanto não traumáticas.¹⁵

Nesse intuito as recomendações aqui discutidas visam orientar a bases educacionais na formação médica para que o egresso de medicina tenha uma capacitação adequada para o mercado de trabalho. Pois no presente cenário estes profissionais estão expostos ao desgaste de excesso de trabalho, jornada de trabalho prolongada, multiemprego, baixa remuneração, más condições de trabalho e excesso de responsabilidade.¹

O Currículo Integrado do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO cumpre em sua maioria as recomendações para o ensino de urgência e emergência do projeto ABEM/OPAS – 50 anos das DCNS.

REFERÊNCIAS

1. Pereira Jr GA, Fraga GP, Arnaud F. et ali. O ensino de Urgência e Emergência de acordo com as novas Diretrizes Curriculares Nacionais e a Lei dos Mais Médicos. Cadernos ABEM outubro 2015; Volume 11.
2. Alagappan K, Holliman CJ. History of the Development of International Emergency Medicine. Emerg Med Clin N Am 2005, 23: 1–10.
3. Brasil. Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Disponível em: http://www.abem-educmed.org.br/pdf/diretrizes_curriculares.pdf. Acesso em: 30 de julho de 2019.
4. Machado MH, coord. Os médicos no Brasil: um retrato da realidade. [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 244 p. Disponível em: <http://static.scielo.org/scielobooks/bm9qp/pdf/machado-9788575412695.pdf>. Acesso em 08 de agosto de 2019.
5. SBAIT. COBEM 2012. Revista Emergência, Espaço do Trauma 2012. Disponível em: <http://www.sbeit.org.br/espaco/2012/2012-11-Ed44.pdf>. Acesso em: 20 de julho de 2019.
6. Brasil. Resolução nº 3, de 20 de junho de 2014. Novas Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Disponível em: <http://academiamedica.com.br/novas-diretrizes-curriculares-curso-de-medicina-2014>. Acesso em: 06 de agosto de 2019.
7. Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Centro das Ciências da Saúde. Curso de Graduação em Medicina. Currículo Integrado do Curso de Medicina. 2015. Disponível em: <http://www.unifeso.edu.br/graduacao/documentos/med/curriculo-integrado.pdf>. Acesso em 15 de outubro de 2019.
8. Ten Cate O, Chen HC, Hoff RG, Peters H, Bok H, Van Der Schaaf M. Curriculum development for the workplace using Entrustable Professional Activities (EPAs): AMEE Guide No. 99. Med Teach 2015: 1-20.
9. Pereira Jr GA. Emergências Médicas: a quem interessa? Apresentação do Simpósio Trauma II. Revista Medicina (Ribeirão Preto) 1999;32(4):377-80. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/1999/vol32n4/apresentacao32n4.pdf>. Acesso em 08 de agosto de 2015.

10. Urgência e Emergência: Reconhecimento está na pauta do CFM. *Jornal Medicina*, Ano xxVI, n. 201, pag. 5, out. 2011.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 1.863/GM de 29 de setembro de 2003. Política Nacional de Atenção às Urgências. *Diário Oficial da União*, no 193, de 6 de outubro de 2003. Brasília, 2003.
12. Fraga GP, Pereira Jr GA, Fontes CER. A situação do ensino de urgência e emergência nos cursos de graduação de medicina no Brasil e as recomendações para a matriz curricular. In: Lampert JB, Bicudo AM. 10 anos das Diretrizes Curriculares Nacionais dos cursos de graduação em Medicina. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Educação Médica, 2014: 41-56.
13. Brasil. Resolução nº 3, de 20 de junho de 2014. Novas Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Disponível em: <http://academiamedica.com.br/novas-diretrizes-curriculares-curso-de-medicina-2014>. Acesso em: 06 de agosto de 2019.
14. Carta de Porto Alegre, março de 2010. Disponível em: <http://www.abramede.com.br/862/conselho/>. Acesso em 22 de agosto de 2019.
15. Medicina de Emergência no Mundo e Emergência como Especialidade no Brasil, maio de 2010. Disponível em: <http://www.abramede.com.br/tag/medicina-de-emergencia/>. Acesso em 22 de agosto de 2019.

RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL EM TERESÓPOLIS

SCREENING OF COLORECTAL CÂNCER IN TERESÓPOLIS

Mariana Aragão P. Cravo¹; André Luiz M. Torres²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Câncer colorretal; Rastreamento; Adenoma
Keywords: Colorectal cancer; Screening; Adenoma

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum e a quarta causa de mortes por câncer no mundo, sendo responsável por aproximadamente 1,4 milhão de novos casos e 700.000 mortes a cada ano. Nos últimos 20 anos, a taxa de incidência reduziu significativamente, devido a maior adesão aos métodos de rastreamento. A maioria dos CCR, independente da etiologia surge a partir de pólipos adenomatosos.

Objetivo: Calcular a prevalência de pólipos adenomatosos em pacientes submetidos à colonoscopia para rastreamento do CCR por meio da colonoscopia em unidade de referência do município de Teresópolis, identificar o perfil demográfico dos pacientes identificados de risco para o câncer colorretal e através uma revisão bibliográfica, do referente tema, correlacionar os dados da pesquisa com os apresentados na literatura.

Métodos: O estudo foi realizado através de um estudo de campo, onde será feito uma busca ativa de dados em prontuários de uma clínica privada, referência em endoscopia, localizada no município de Teresópolis-RJ. Os dados analisados serão de pacientes submetidos ao exame de colonoscopia, no período entre janeiro de 2017 e setembro de 2019. A elaboração deste trabalho também foi fundamentada na busca de artigos científicos, sendo feita uma revisão da literatura utilizando os descritores, como Colorectal câncer, Screening e Adenoma na base de dados PubMed. **Resultados:** Nesse estudo, foram selecionados 136 pacientes assintomático, sendo 83 (61%) do sexo feminino e 53 (39%) do sexo masculino. A média de idade entre os pacientes, incluindo homens e mulheres, foi de 58,24 anos. Foram encontrados pólipos em 81 (59,5%) pacientes e quando avaliado o resultado da biópsia, observou-se a presença de 47 (58%) pacientes com pólipos adenomatosos, 13 (16%) pacientes com pólipos hiperplásicos, e em 21 (26%) pacientes não foi possível avaliar devido à ausência do resultado da biópsia

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

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

no prontuário do paciente. **Conclusão:** Conclui-se que é alta a prevalência de pólipos colônicos adenomatosos identificados através da colonoscopia no município de Teresópolis, sendo prevalente o subtipo tubular com displasia de baixo grau, e com predomínio nas mulheres com idade mais avançada.

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the fourth leading cause of cancer deaths in the world, accounting for approximately 1.4 million new cases and 700,000 deaths each year. Over the past 20 years, the incidence rate has decreased significantly due to increased adherence to screening methods. Most CRCs, regardless of etiology, arise from adenomatous polyps. **Objectives:** Calculate the prevalence of adenomatous polyps in patients submitted to colonoscopy for CRC screening in a reference unit of the municipality of Teresópolis, to identify the demographic profile of patients identified at risk for colorectal cancer and through a bibliographic review of the theme, correlate the research data with those presented in the literature. **Methods:** The study was conducted through a field investigation, in which an active search for data in medical records of a private clinic, reference in endoscopy, located in the municipality of Teresópolis-RJ was conducted. The data analyzed was from patients who underwent colonoscopy examination between January 2017 and September 2019. The elaboration of this work was also based on the search for scientific articles, and a literature review using the descriptors such as Colorectal cancer, Screening and Adenoma in the PubMed database. **Results:** In this study, 136 asymptomatic patients were selected, of which 83 (61%) females and 53 (39%) male. The mean age among patients, including men and women, was 58.24 years. Polyps were found in 81 (59.5%) patients and when the biopsy result was evaluated, 47 (58%) patients with adenomatous polyps, 13 (16%) patients with hyperplastic polyps, and in 21 (26%) patients could not be evaluated due to the absence of the biopsy result in the patient's medical records. **Conclusion:** It is concluded that the prevalence of adenomatous colonic polyps identified through colonoscopy in the municipality of Teresópolis is high, with a prevalent tubular subtype with low-grade dysplasia, and with predominance in women of older age.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum e a quarta causa de mortes por câncer no mundo, sendo responsável por aproximadamente 1,4 milhão de novos casos e 700.000 mortes a cada ano ¹. No Brasil, o CCR encontra-se entre as cinco

mais frequentes, sendo responsável por 1% dos óbitos, com taxa anual de aproximadamente seis óbitos a cada 100.000 habitantes, dados referentes a 2006 (INCA, 2009) ². Em 2018, segundo o INCA, a estimativa foi de 36.360 novos casos, sendo 17.380 homens e 18.980 mulheres, e de 16.697 mortes, sendo 8.163 homens e 8.533 mulheres ³. Nos últimos 20 anos, a taxa de incidência reduziu significativamente, devido a maior adesão aos métodos de rastreamento¹.

A maioria dos CCR, independente da etiologia, surge a partir de pólipos adenomatosos. O pólipo é uma protrusão visível à superfície da mucosa, que pode ser classificado em relação a sua patologia como hamartoma não neoplásico (pólipo juvenil), proliferação da mucosa hiperplásica (pólipo hiperplásico) ou pólipo adenomatoso. Os adenomas são considerados pré-malignos, onde se observam algumas alterações moleculares de lesões displásicas e pólipos com focos microscópicos de células tumorais (carcinoma in situ). Algumas das etapas do processo de carcinogênese são: mutações pontuais no proto-oncogene k-ras; hipometilação do DNA levando a ativação de genes; perda de DNA no local de um gene supressor tumoral, no braço longo do cromossomo 5 (5q21); perda alélica no local de um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 18q (o gene deletado no câncer de colo); e a perda alélica no cromossomo 17p, associado a mutações no gene supressor tumoral p53. Assim, as alterações no padrão proliferativo da mucosa colônica, que acarretam progressão para um pólipo e, em seguida, para carcinoma, podem envolver a ativação mutacional de um oncogene, seguida da perda combinada de genes que normalmente suprem a tumorigênese. Acredita-se que o câncer ocorre apenas nos pólipos onde a maior parte destes eventos mutacionais ocorrem ⁴.

Os adenomas podem ser planos, sésseis, subpedunculados (ter um pedúnculo ou pedúnculo muito curto) ou pedunculado e os cânceres são mais prevalentes em pólipos sésseis ^{4,5}. O tamanho tem sido reconhecido como um dos marcadores mais importantes do potencial adenoma-carcinoma, sendo usado para classificá-los em três classes: diminutivo (1 a 5 mm de diâmetro), pequeno (6 a 9 mm), e grande (≥ 10 mm) e estes são considerados avançados quando maiores de 10 mm de diâmetro. Os adenomas pequenos podem ser considerados avançados se eles contiverem pelo menos 25% de vilosidades, displasia de alto grau ou carcinoma. Adenomas com 25 a 75% vilosidades são consideradas tubulovilosas, e aqueles com mais de 75% são classificados como adenomas vilosos ⁵.

Estudos envolvendo pacientes com adenomas colônicos confirmaram

consistentemente essa relação e à medida que o tamanho dos pólipos aumentava 10 mm ou mais, o risco de infecção histopatológica avançada características e o número de câncer aumentaram proporcionalmente⁵. Pólipos com menos de 1 cm dificilmente evoluem para câncer. Logo, aqueles com 1 cm ou mais são o alvo do rastreamento para esse câncer ².

Os fatores que aumentam o risco de malignidade incluem um tamanho grande do pólipo, dieta (gordura animal, IMC ≥ 30 , carne vermelha), idade avançada (o risco de pólipos grandes e adenomas avançados aumentam progressivamente com a idade entre homens e mulheres, começando a acelerar aos 50 anos. Embora o número de pacientes com mais de 50 anos de idade diagnosticado com CCR nos últimos 30 anos tenha começado a diminuir de forma acelerada, a porcentagem de pacientes com menos 50 anos de idade diagnosticados com CCR aumentou significativamente, síndromes hereditárias/herança autossômica recessiva (polipose do colo, síndrome de Lynch), história de tabagismo, doença inflamatória intestinal, bacteriemia por *Streptococcus bovis*, ureterossigmoidostomia, e uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) ^{4,5}.

A história natural do câncer do intestino propicia condições ideais à sua detecção precoce, uma vez que a maioria deles evolui a partir de lesões benignas, os pólipos adenomatosos. Estes, quando descobertos, na maioria das vezes já são existentes por um período de 10 a 15 anos, e, portanto, possuem um período pré-clínico detectável bastante longo². Podem ser detectados em pacientes assintomáticos em um estágio curável. Vários estudos mostraram a menor mortalidade entre os pacientes que foram submetidos à triagem do CCR ^{6,7} e além disso, o rastreio também pode detectar pólipos que podem ser removidos durante a colonoscopia, reduzindo assim a incidência de câncer ⁷.

Vários exames estão disponíveis para triagem, incluindo os de fezes (teste de sangue oculto nas fezes [gFOBT], teste de sangue oculto nas fezes baseado em imunoquímica [FIT], teste de DNA de fezes [sDNA]), endoscopia (sigmoidoscopia flexível [SIG], colonoscopia) e imagem (enema de bário com duplo contraste, colonografia tomográfica computadorizada [CTC]) ⁸. Estes são classificados em 3 níveis com base em recursos de desempenho, custos e considerações práticas. Os testes de primeiro nível são a colonoscopia a cada 10 anos e o teste imunoquímico fecal anual (FIT). Os testes de segunda linha incluem CTC a cada 5 anos, o teste de DNA fecal FIT a cada 3 anos e sigmoidoscopia flexível a cada 5 a 10 anos e a colonoscopia a cada 5 anos é um teste de terceiro nível ⁹.

A maioria das organizações norte-americanas, incluindo a Força Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF), recomenda que as opções de rastreamento de CRC incluam colonoscopia a cada 10 anos, gFOBT ou FIT anual de alta sensibilidade e SIG a cada 5 anos com gFOBT de alta sensibilidade, começando aos 50 anos de idade, exceto em afro-americanos nos quais deve ser iniciada aos 45 anos, e continuando até os 75 anos de idade ou quando têm <10 anos de expectativa de vida, seletivamente oferecendo triagem em adultos com idade entre 76 a 85 anos; e contraindica a triagem para CCR em adultos com mais de 85 anos ^{5,8,9}. Pessoas com história familiar de CCR ou adenoma avançado em parente de primeiro grau <60 anos ou 2 parentes de primeiro grau com esses achados em qualquer idade são recomendados a se submeterem à triagem por colonoscopia a cada 5 anos, começando 10 anos antes da idade ao diagnóstico do mais jovem afetado ou 40 anos, o que ocorrer primeiro ⁹.

Embora nenhum exame de triagem tenha se mostrado superior, a colonoscopia continua sendo o critério padrão para avaliar o desempenho de outros testes de rastreamento. A colonoscopia é significativamente mais invasiva do que outros testes disponíveis e, portanto, traz uma maior possibilidade de complicações do procedimento, bem como danos de sub diagnóstico e super tratamento de lesões menores (ou seja, <10 mm) ⁸. As vantagens da colonoscopia incluem alta sensibilidade para o câncer e todas as classes de lesões pré-cancerosas e longos intervalos entre os exames (10 anos) em indivíduos com exames normais. Um ou dois exames negativos podem sinalizar proteção vitalícia contra o CCR. As suas desvantagens incluem a necessidade de limpeza completa do intestino, maior risco de perfuração em relação aos outros testes de triagem, maior risco de pneumonite por aspiração (particularmente quando o procedimento é realizado com sedação profunda), pequeno risco de lesão esplênica que requer esplenectomia, um risco maior de sangramento pós-procedimento comparado com outros testes de triagem e a dependência do desempenho do operador ^{2,8,9}.

Nas últimas décadas, o câncer colorretal tornou-se amplamente visto como tendo um longo período de latência, fornecendo tempo suficiente para ambas as detecções precoces e prevenção ¹⁰. Contudo, na prática clínica a disseminação do rastreamento do CCR é lenta, sendo demonstrada pela Pesquisa Nacional de Entrevista de Saúde que evidenciou que em 1987 apenas em cerca de 23% da população dos EUA com 50 anos de idade ou mais tinha feito o rastreamento e quase duas décadas depois, em 2005, essa taxa tinha aumentado apenas para 50%. Dada a lenta disseminação da

triagem e seu atraso no efeito sobre a mortalidade da população, os programas de incentivo a triagem do CCR visam à detecção precoce de cânceres localizados e superficiais em indivíduos assintomáticos devido a elevada taxa de cura cirúrgica ^{4,10}.

Os programas de rastreamento da CCR continuam a ser oferecidos apenas em uma minoria de países e, onde são oferecidos, é necessário melhorar as ofertas de rastreamento e a adesão visando o diagnóstico precoce em pacientes assintomáticos ^{1,2}.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Calcular a prevalência de pólipos adenomatosos em pacientes submetidos ao rastreamento do câncer colorretal por meio da colonoscopia em unidade de referência do município de Teresópolis.

Objetivo Secundário:

Identificar o perfil demográfico dos pacientes identificados como de risco para o câncer colorretal e através uma revisão bibliográfica, do referente tema, correlacionar os dados da pesquisa com os apresentados na literatura.

HIPÓTESE

A prevalência de pólipos adenomatosos é alta na população de Teresópolis.

MÉTODOS

O estudo foi realizado através de um estudo de campo, onde foi feita uma busca ativa de dados em prontuários de uma clínica privada, referência em Colonoscopia, localizada no município de Teresópolis/RJ. Foram selecionados os pacientes submetidos ao exame de colonoscopia para rastreamento do câncer colorretal, no período entre janeiro de 2017 e setembro de 2019.

Os critérios de inclusão foram: (1) indicação de rastreamento de câncer colorretal (2) ausência de sintomas. O critério de exclusão foi a presença de sinais ou sintomas de alarme na indicação da colonoscopia, como dor abdominal, sangramento, emagrecimento e deficiência de ferro.

A elaboração deste trabalho também foi fundamentada na busca de artigos, sendo feita uma revisão da literatura utilizando os descritores *Colorectal câncer*, *Screening* e *Adenoma* na base de dados PubMed, sendo encontrados 8635 artigos. Por meio de pesquisa em artigos em língua inglesa e portuguesa, foram selecionados um total de 7479 artigos. Os artigos que não envolviam estudos em humanos, que não eram revisão sistemática e aqueles com mais de 5 anos foram excluídos, restando assim 254

artigos que foram eleitos pela leitura dos títulos que corroborassem com o objetivo deste trabalho. Ao final, foram selecionados 16 artigos que melhor sumarizaram o rastreamento do câncer colorretal.

A pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Teresópolis em 28 de janeiro de 2020.

REVISÃO BIBLIOGRAFICA

A base da triagem da CCR é feita através da descoberta do tecido adenomatoso pré-canceroso, o que leva ao entendimento do desenvolvimento da CCR por meio da sequência “adenoma-carcinoma”, em vez de surgir diretamente da mucosa colorretal ¹¹. Nesse modelo clássico, o CCR surge por meio de uma sequência de progressão pólipocâncer que começa com um foco de cripta aberrante que evolui para um adenoma inicial (menos de 1 cm de tamanho, histologia tubular ou tubulovilosa, após, evolui para um adenoma avançado (> 1 cm de tamanho, histologia das vilosidades) e, finalmente, torna-se um CCR. Esse processo é conduzido por mutações e alterações epigenéticas e geralmente leva de 10 a 15 anos para ocorrer, mas pode ocorrer mais rapidamente em determinadas situações, como na síndrome de Lynch e possivelmente tumores instáveis microssatélites ¹².

A triagem permite a detecção precoce e a remoção de lesões pré-cancerosas, levando a reduções na incidência e mortalidade por câncer ¹¹. Estudos demonstram que colonoscopia interrompe a carcinogênese ao detectar e remover lesões pré-cancerosas, ou seja, adenomas, proporcionando a oportunidade de rastreamento de neoplasias. Apesar de sua eficácia e uso generalizado, é um exame ainda imperfeito, visto que quase um quarto dos adenomas do cólon existentes permanece sem ser detectado durante uma colonoscopia de rastreamento e estudos recentes indicam que pode chegar até 40% ¹³.

Os chamados adenomas perdidos são considerados fator de risco independente para CCR de intervalo, definido como aquele que aparece após um teste ou exame de triagem negativo ^{13,14,15}. Os adenomas perdidos estão mais associados ao cólon direito, assim como os adenomas serrilhados, e são uma consequência de vários fatores, como: má preparação intestinal, incapacidade de concluir a colonoscopia visualizando o ceco, tempos de retirada inadequados, falta de conhecimento e inspeção insatisfatória do lado proximal das dobras do cólon, bem como da região ao redor das flexões anatômicas e da válvula ileocecal ¹³.

Os fatores de influenciam na taxa de detecção de adenomas (RAM) são: idade

(probabilidade de detecção de adenoma aumenta com a idade. Dados de uma grande coorte coreana mostraram que, especialmente acima da 4ª década de vida, a RAM atinge 28% em comparação com a 2ª década de vida, quando é de apenas 14%); gênero (sexo masculino > 50 anos); distribuição colônica de adenomas (não são igualmente distribuídos no cólon); uso de aspirina (estudos indicam seu efeito protetor em doses baixas); nutrição (o índice de massa corporal elevado (IMC) foi associado positivamente a um risco aumentado de câncer de cólon distal, enquanto a atividade física e consumo de vegetais verdes cozidos, frutas secas e legumes mostraram uma relação inversa à incidência de câncer. Um IMC > 25 kg / m² foi identificado como um fator de risco independente para o desenvolvimento de adenoma no cólon); preparação intestinal e fatores associados ao examinador (experiência do endoscopista, tempo de retirada, visualização de todo o cólon e participação de um segundo endoscopista) ¹⁵.

Embora a triagem tenha demonstrado claramente reduzir o risco de mortalidade associada ao câncer colorretal, mesmo entre países prósperos, a eficácia da triagem é comprometida pelas limitações do desempenho dos exames falta de acesso aos testes de triagem CCR e conformidade abaixo do ideal ¹². Além disso, A colonoscopia também traz riscos, como sangramento, perfuração e complicações cardiorrespiratórias. Embora os riscos sejam baixos, eles são particularmente relevantes para pacientes com condições mórbidas e podem afetar a adesão ¹¹.

RESULTADOS

Nesse estudo, foram selecionados 136 pacientes assintomáticos submetidos à colonoscopia para rastreamento de câncer colorretal em unidade de referência do município de Teresópolis do período de janeiro de 2017 a setembro de 2019, sendo 83 (61%) do sexo feminino e 53 (39%) do sexo masculino. A média de idade entre os pacientes, incluindo homens e mulheres, foi de 58,24 anos e a mediana 60 anos. Entre os pacientes do sexo masculino a média de idade foi de 58,13 anos e a mediana 60 anos, já entre as pacientes do sexo feminino a média de idade foi de 58,31 anos e a mediana 58,33 anos. A tabela 1 mostra os resultados.

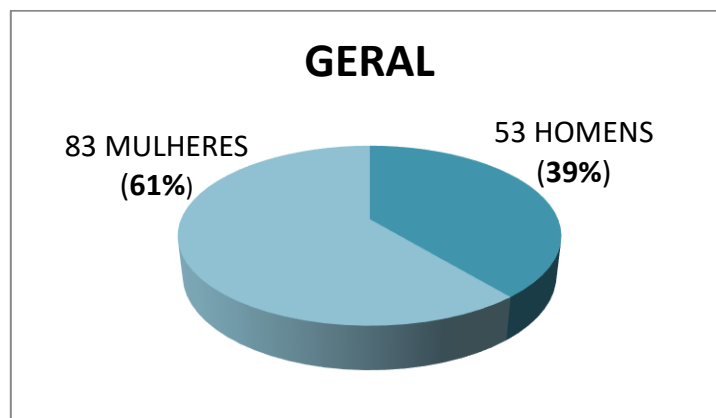


Tabela 1-Distribuição por sexo dos pacientes submetidos ao rastreamento do CCR.

Entre os 136 pacientes, a colonoscopia evidenciou a presença de pólipos em 81 (59,5%) pacientes. Quando avaliado o resultado da biópsia, observou-se a presença de 47 (58%) pacientes com pólipos adenomatosos, 13 (16%) pacientes com pólipos hiperplásicos, e em 21 (26%) pacientes não foi possível avaliar devido à ausência do resultado da biópsia no prontuário do paciente. A tabela 2 mostra os resultados.

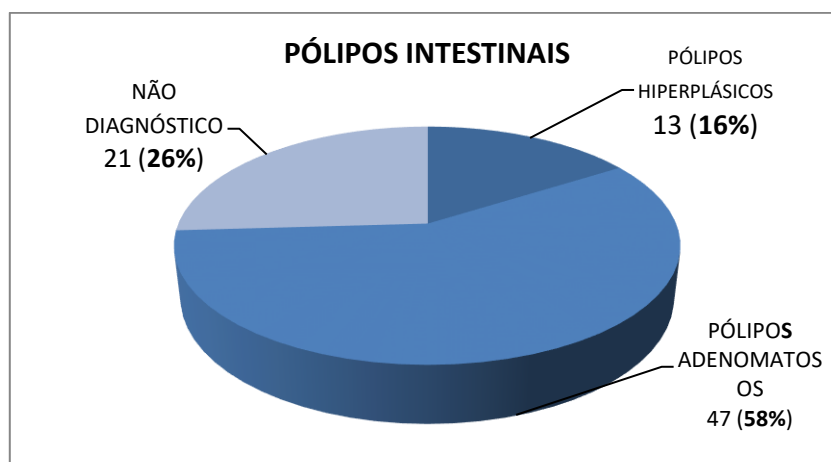


Tabela 2- Distribuição dos pólipos intestinais com base no resultado da biópsia.

Entre os 47 (58%) pacientes com pólipos adenomatosos, 26 (55%) são do sexo feminino e 21(45%) são do sexo masculino. A média de idade entre as mulheres é de 62,07 anos e entre os homens é de 60,42 anos. A tabela 3 mostra os resultados.

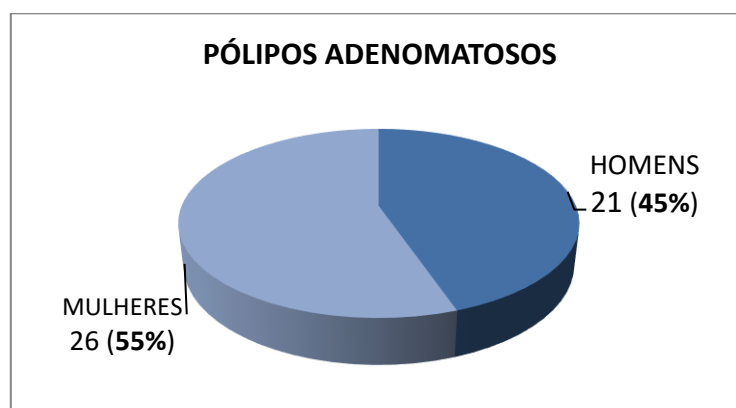


Tabela 3-Distribuição por sexo dos pacientes com pólipos adenomatosos.

Analizando a população de pacientes com pólipos adenomatosos com base em seu tipo histológico, observou-se que 34 (72%) pacientes apresentam o tipo tubular, 5 (11%) pacientes o tipo túbulo-viloso, 3 (7%) pacientes o tipo serrilhado e em 2 (6%) pacientes o resultado foi de adenocarcinoma túbulo-viloso. Não houve laudos com descrição de pólipos vilosos nessa população. A tabela 4 mostra os resultados.

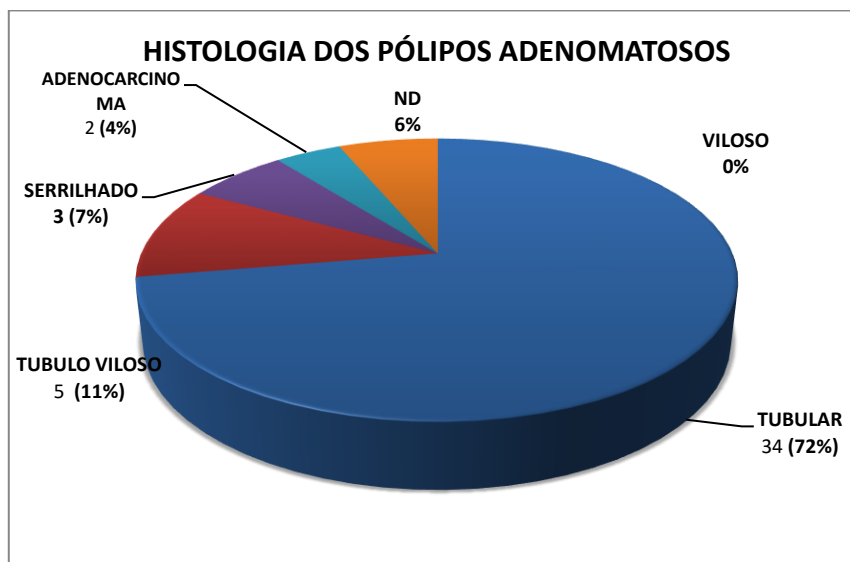


Tabela 4- Distribuição dos pólipos adenomatosos com base na histologia.

Avaliando a mesma população de pacientes descrita acima, observou-se que 42 (89%) pacientes apresentavam pólipos com displasia de baixo grau, 2 (4%) pacientes com displasia de alto grau e em 3 (7%) pacientes não foi possível avaliar o resultado do histopatológico. A tabela 5 mostra os resultados.

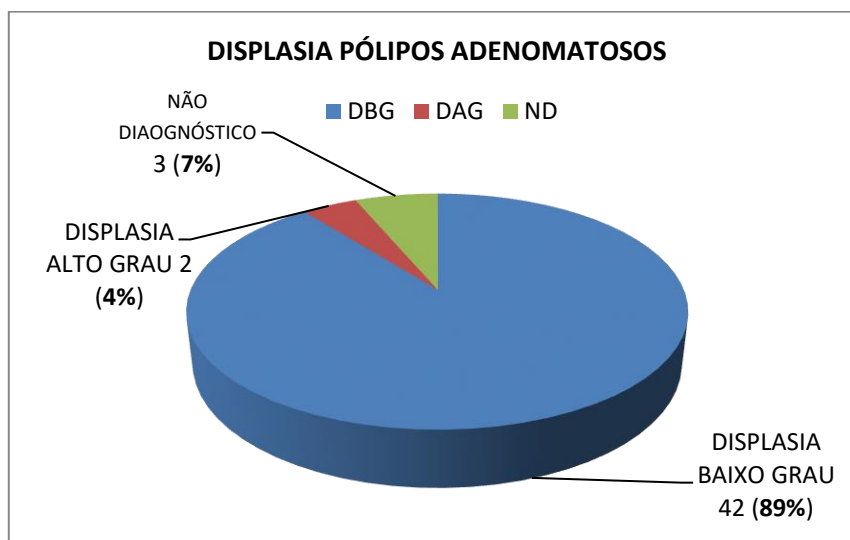


Tabela 5- Distribuição com base no grau de displasia.

DISCUSSÃO

O rastreio do CCR é o processo de detecção de carcinoma colorretais em fase

inicial e lesões pré-cancerosas em pessoas assintomáticas sem história prévia de CCR ou lesões pré-cancerosas⁹. A Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA realizou um estudo comparativo com início da triagem aos 45 anos, em vez de 50 anos, e revelou o aumento do tempo de vida e da redução da mortalidade por câncer. Mas também evidenciou o aumento dos possíveis danos devido ao aumento da carga da colonoscopia, uma vez que este exame é também utilizado para confirmar os outros métodos diagnósticos, sendo, por esse motivo, que as recomendações são começar o rastreamento aos 50 anos de idade em pacientes com risco médio de câncer colorretal, quando o risco de câncer aumenta nos próximos 15 anos ^{2,7}. Contudo, estudos recentes indicam o aumento da incidência do CCR em pacientes jovens, o que se acredita estar associado à contribuição relativa de fatores de risco, como, obesidade, padrões alimentares e a fatores diagnósticos, como o rastreio que pode influenciar no aumento da incidência¹⁶.

Esse é realizado com testes diferentes ou com combinação de testes, em diferentes frequências e faixas etárias. No entanto, as opções de rastreamento mais comuns são testes fecais, sigmoidoscopia e a colonoscopia. E embora nenhum exame de triagem tenha se mostrado superior, a colonoscopia continua sendo o método mais utilizado, visto que também avalia o desempenho dos outros testes ^{5,8,9}.

Com base no resultado desse estudo, foi possível observar que a maioria dos pacientes submetidos ao rastreamento do CCR por meio da colonoscopia é do sexo feminino (61%), perfil concordante com os dados disponibilizados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCa). Tal achado pode ser justificado pela maior procura do sexo feminino pela assistência à saúde, e dessa forma, conseguir chegar ao diagnóstico e ao acompanhamento mais regularmente, em comparação aos homens. Embora o número de pacientes com mais de 50 anos de idade diagnosticado com CCR nos últimos 30 anos tenha começado a diminuir de forma acelerada, esse estudo vai de encontro com os dados da literatura que evidenciam a prevalência do CCR em mulheres com mais de 50 anos, sendo a média de idade dessas pacientes 58,31 anos ^{4,5}. Contudo, esses dados não vão de encontro com estudos que indicam que a taxa de detecção de pólipos adenomatosos é maior em pacientes do sexo masculino com idade superior a 50 anos ^{5, 15}.

Na nossa população de portadores de pólipos intestinais, é interessante notar a prevalência de pólipos adenomatosos (58%) em relação aos pólipos hiperplásicos que correspondem a 16% dos pacientes, e esse achado está de acordo com maioria dos

estudos, os quais indicam que a maioria dos cânceres se origina de lesões pré-cancerosas pela via “adenoma-carcinoma”¹². Porém, não vai de não vai de encontro com outros dados da literatura que afirmam os pólipos não neoplásicos são os mais comuns⁵. Entre os 58% dos pacientes diagnosticados com pólipos adenomatosos, 55% são mulheres com uma média de idade de 62,07 anos e 45% são homens com idade média de 60,42 anos, tal achado também foi de encontro com os estudos que indicam que a idade avançada é um dos fatores que influenciam na probabilidade de detecção precoce dos adenomas¹⁵. O tipo histológico tubular foi o predominante (72%), seguido pelo túbulo-viloso (11%), serrilhado (7%) e apenas 4% dos laudos histopatológicos evidenciaram a presença de adenocarcinoma túbulo-viloso, sendo tais resultados concordantes com outros estudos em que se evidencia com o predomínio dos adenomas tubulares. Não houve descrição de pólipos vilosos isolados na população estudada. Foi observada ainda a predominância de pólipos com displasia de baixo grau (89%), e aqueles com displasia de alto grau corresponderam apenas a 4% dos casos, estando estes relacionados ao adenocarcinoma⁵.

CONCLUSÃO

O CCR é o terceiro câncer mais comum em todo mundo, e a identificação de pólipos colônicos através da colonoscopia de rastreio é elevada no município de Teresópolis. O diagnóstico precoce dessas lesões pode reduzir a mortalidade, assim como prevenir a sua progressão. A alta prevalência detectada no estudo tem destaque para os pólipos adenomatosos (58%), do subtipo tubular (72%), com displasia de baixo grau (89%). Foi também comprovado um predomínio no gênero feminino, tendo esses pacientes uma idade média de 58,31 anos. A retirada dos pólipos adenomatosos por colonoscopia impede a progressão da sequência “adenoma-carcinoma”, o que foi possível ser notado pela detecção em apenas 4% dos pacientes de adenocarcinoma no exame histopatológico. Com isso, há diminuição da incidência de CCR, concluindo-se que a colonoscopia e a polipectomia são eficazes no diagnóstico e prevenção de câncer colorretal.

REFERÊNCIA

1. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Colorectal cancer screening: the time to act is now. BMC Med. 2015 Oct;13; 13:262.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
3. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de->

cancer/cancer-de-intestino. Acesso em 11 de agosto de 2019.

4.Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson e Loscalzo. Medicina Interna de Harrison Volume 2 18º edição.

5.Strum Williamson B, Colorectal Adenomas. N Engl J Med. 2016, March 17; 374:1065-1075.

6.Pignone M, Jr P M, Using Outreach to Improve Colorectal Cancer Screening. JAMA. 2017, September 5; 318(9):799-800.

7. Inadomi M John, Screening for Colorectal Neoplasia. N Engl J Med. 2017 April 20; 376:1598-1600

8. Lin J S, Piper M A, Perdue Le A, Rutter C M., Webber E M, O'Connor E, Liu Y, et e tal. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016, june 21. v. 315, no. 23, p. 2576-2594, 2016.

9.Rex D K, Boland C. R, Dominitz J A., Giardiello F M, Johnson D A, Kaltenbach T, Levin T R, et e tal. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2017 Jul;112(7):1016-1030.

10. Murphy C C., Lund J L., Sandler R S., Colorectal Cancer on the Decline — Why Screening Can't Explain It All. N Engl J Med. 2016, April 28; 374:1605-1607.

11. Bailey J R., Aggarwal A, Imperiale T F., Colorectal Cancer Screening: Stool DNA and Other Noninvasive Modalities. Gut and Liver. 2016, Mar 15; 10(2): 204–211.

12. Dickinson B T., Kisiel J, Ahlquist D A., Grady W M. Molecular markers for colorectal cancer screening, Gut. 2015 Sep; 64(9): 1485–1494.

13. Gkolfakis P, Tziatzios G, Dimitriadis G D, Triantafyllou K. New endoscopes and add-on devices to improve colonoscopy performance. World J Gastrointest Endosc. 2010 Jul 16; 2(7): 244–251.

14. Benedict M, Neto AG, ZhangInterval X, Colorectal carcinoma: An unsolved debate. World J Gastroenterol. 2015 Dec 7; 21(45): 12735–12741.

15. Floer M., Meister T, Endoscopic Improvement of the Adenoma Detection Rate during Colonoscopy –Where Do We Stand in 2015? Digestion. 2016 Mar 18;93(3):202-13.

16. Murphy CC, Lund JL, Sandler R S, Young-Onset Colorectal Cancer: Earlier Diagnoses or Increasing Disease Burden? Gastroenterology. 2017 Jun; 152(8):1809–1812.e3.

CURATIVO A VÁCUO EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA ABDOMINAL

VACUUM CURATIVE IN PATIENTS SUBMITTED TO ABDOMINAL SURGERY

Frederico B. Bicudo¹; Luiz Gustavo de Azevedo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Cirurgia abdominal, Curativo à Vácuo, Laparotomia
Keywords: Abdominal surgery, Vacuum Dressing, Laparotomy

RESUMO

Introdução: As complicações pós-operatórias da ferida são uma ocorrência comum após cirurgias abdominais e incluem infecções no local da cirurgia, formação de seroma ou hematoma e deiscência da ferida. Tem sido relatado o uso de terapia de feridas de pressão negativa (NPWT) em incisões para diminuir as complicações da ferida e incisões. **Objetivo:** Avaliar a efetividade de curativos a vácuo na terapia após cirurgia abdominal. **Métodos:** Realizou-se uma busca de artigos indexados no MedLine e SciELO. A escolha dos descritores e termos utilizados foi efetuada mediante consulta ao DEcS e ao MeSH. Os descritores utilizados foram: Laparotomia, Cirurgia abdominal e Curativo à Vácuo. Inicialmente foram encontrados 815 estudos e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 artigos fizeram parte do escopo e análise final. **Resultados:** A partir de 6 Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados, houve uma amostra de 497 pacientes. Dos 6 estudos, apenas um não demonstrou superioridade nos resultados da NPWT. Todos outros mostraram vantagens como baixa taxa de complicações e rápido fechamento da fáscia. **Discussão:** Manter um abdômen aberto por meio de fechamento abdominal temporário é uma valiosa técnica cirúrgica no tratamento de uma ampla gama de lesões e condições abdominais complexas. Entre as vantagens dos sistemas a vácuo estão a redução do edema das vísceras, proteção contra injúrias mecânicas, impedimento do ressecamento de alças intestinais, controle das secreções, aumento da vascularização local e a aproximação precoce da fáscia, além de possuir custo aceitável. **Conclusões:** A técnica da terapia de feridas por pressão negativa (NPWT) revolucionou o tratamento de feridas complexas, podendo reduzir drasticamente as complicações, incluindo as infecções do sítio cirúrgico, quando

¹ Acadêmico do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

² Professor do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

comparado ao curativo cirúrgico padrão.

ABSTRACT

Background: Postoperative wound complications are a common occurrence after abdominal surgery and include surgical site infections, seroma or hematoma formation, and wound dehiscence. The use of negative pressure wound therapy (NPWT) in incisions has been reported to decrease wound complications and incisions. **Objectives:** To evaluate the effectiveness of vacuum dressings in therapy after abdominal surgery. **Methods:** A search for articles indexed in MEDLINE and SciELO was performed. The choice of descriptors and terms used was made by consulting the DEcS and MeSH. The descriptors used were: Laparotomy, Abdominal Surgery and Vacuum Dressing. Initially 815 studies were found and after applying the inclusion and exclusion criteria, 15 articles were part of the scope and final analysis. **Results:** From 6 Randomized Controlled Trials, there was a sample of 497 patients. Of the 6 studies, only one showed no superiority in NPWT results. All others showed advantages such as low complication rate and rapid fascia closure. **Discussion:** Keeping an abdomen open through temporary abdominal closure is a valuable surgical technique in treating a wide range of complex abdominal injuries and conditions. Among the advantages of vacuum systems are the reduction of viscera edema, protection against mechanical injuries, hindrance of intestinal loop dryness, secretion control, increased local vascularization and early approach of the fascia, besides having an acceptable cost. **Conclusion:** The negative pressure wound therapy (NPWT) technique has revolutionized the treatment of complex wounds and can dramatically reduce complications, including surgical site infections, when compared to standard surgical dressings.

INTRODUÇÃO

As complicações pós-operatórias da ferida são uma ocorrência comum após cirurgia abdominal aberta e incluem infecções no local da cirurgia (ISC), formação de seroma ou hematoma e deiscência da ferida. As infecções no local da cirurgia constituem 36% de todas as infecções associadas à assistência médica nos Estados Unidos e são diretamente atribuíveis a mais de US \$ 1,6 bilhão em custos e 1 milhão de dias extras no hospital nos pacientes afetados,¹ já no o Reino Unido as infecções do local cirúrgico aumentam os custos de tratamento para cada paciente em uma média de 814 a 6626 libras,² representando assim uma carga econômica substancial para a saúde.^{1,2}

Os resultados da ISC incluem internações prolongadas, atraso no tratamento

adjuvante (quando necessário), desenvolvimento potencial de hérnias incisionais e, finalmente, uma diminuição na qualidade de vida dos pacientes. A causa da ISC é multifatorial, resultante de uma interação entre fatores relacionados ao paciente, ambientais e cirúrgicos. Assim, os protocolos de cuidados tradicionais visam atingir esses diferentes componentes e incluem o uso de profilaxia antibiótica pré-operatória e técnica cirúrgica asséptica, manutenção da normotermia intra-operatória e otimização pré-operatória dos fatores de risco do paciente. No entanto, essas medidas falharam em alterar substancialmente a incidência de ISC. A cirurgia laparoscópica e cirurgias com incisões fechadas com uso de NPWT demonstrou resultar em uma incidência significativamente menor de ISC em comparação à cirurgia aberta.^{1,2} No entanto, nem todos os pacientes são adequados para essa abordagem. Portanto, novas medidas preventivas são necessárias para anular o desenvolvimento de ISC após cirurgia aberta.¹

A terapia de feridas com pressão negativa tem sido tradicionalmente usada para feridas abertas complexas em ambientes de cuidados agudos e crônicos. O dispositivo consiste em uma espuma de poliuretano de poros abertos que é colocada na ferida, coberta por um curativo semi-oclusivo e conectada por um tubo a uma fonte de vácuo. Originalmente desenvolvido por Argenta e Morykwas na década de 1990, NPWT revolucionou o tratamento de feridas complexas e atualmente é usado não apenas no ambiente hospitalar de tratamento agudo, mas também cada vez mais em instalações de enfermagem, ambientes de atendimento domiciliar e internacionalmente.³ Há um crescente corpo de literatura relatando o uso de NPWT em incisões primárias fechadas para diminuir as complicações da ferida e incisões de laparotomia abdominal especificamente fechadas em pacientes de cirurgia geral. Todos esses relatórios sugerem que o NPWT pode reduzir substancialmente as complicações da ferida e os ISC, em comparação com o curativo cirúrgico padrão (SSD).^{2,3}

OBJETIVO

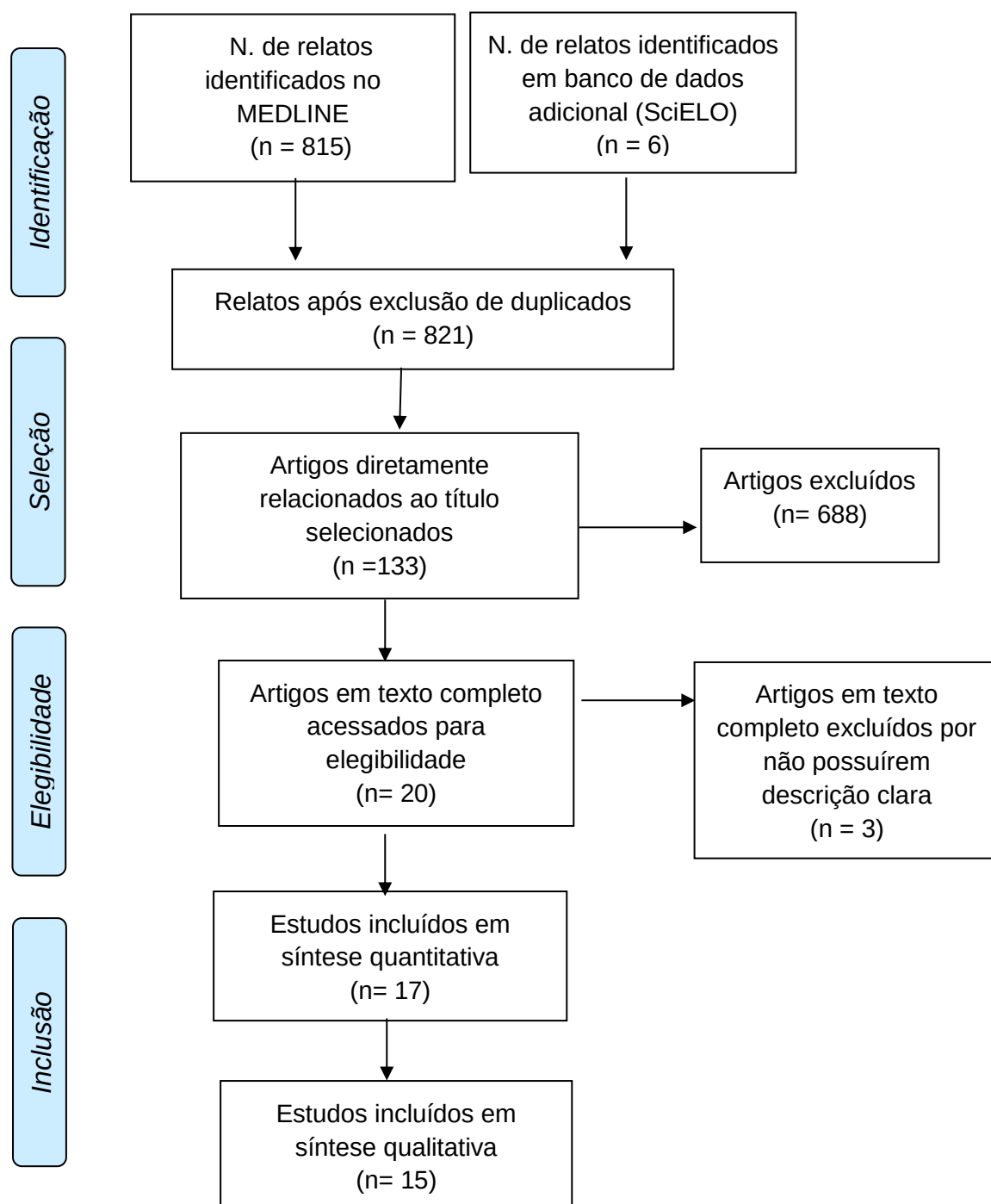
Avaliar a efetividade de curativos a vácuo na terapia após cirurgia abdominal.

MÉTODOS

Foram analisados Ensaio Clínicos Controlados e Randomizados, Ensaio Controlados, Revisões Sistemáticas e Meta-Analysis publicados originalmente na língua inglesa, em humanos, tendo como referência as bases de dados National Library of Medicine (MEDLINE) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Foram excluídos estudos com métodos pouco claros ou mal descritos e os artigos que não estavam

diretamente relacionados ao título.

A busca pelos descritores e termos utilizados foi efetuada mediante consulta ao Descritores em Ciência a Saúde (DECS) e ao Medical Subject Headings (MeSH), através do portal da U.S. National Library of Medicine (NLM) e os descritores utilizados foram: Laparotomia, Cirurgia abdominal e Curativo à Vácuo. Inicialmente foram encontrados 815 estudos e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 15 artigos fizeram parte do escopo e análise final. A escala PRISMA foi utilizada no intuito de melhorar o relato desta revisão.



RESULTADOS

Foram analisados um total de 6 Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados e Ensaios Clínicos. Obtendo um de grupo de amostragem compostas por 497 pacientes. Dos 6 estudos analisados 5 chegaram a conclusão de que a terapia de feridas com pressão negativa para fechamento abdominal é seguro e eficaz resultando em uma alta taxa de fechamento fascial e baixa taxa de complicações dos pacientes, incluindo infecção do local da ferida, necrose e isquemia. Apenas um estudo (Shen P, et al. 2017) não mostrou diferença significativa entre o grupo submetido a fechamento à vácuo e o grupo controle.³

Vargo D, et al. 2012. Obteve um n de 30 pacientes com feridas abdominais de alto risco para análise da taxa de infecção da ferida utilizando o método de pressão negativa durante 5 a 7 dias. Dos 30 pacientes, nenhum desenvolveu isquemia, necrose ou infecção, possuindo uma taxa de complicações de ferida igual a 3%, demonstrando diminuição da taxa de infecção de ferida ao comparar com informações da literatura que chegam a 20%.⁴

Li PY, et al. 2017. Realizou análise prospectiva e randomizada de 71 pacientes com cirurgia abdominal aberta, sendo incluídos 33 pacientes no grupo experimental submetido a terapia de pressão negativa e 38 pacientes no grupo controle com gaze cobrindo, dessa forma 3% dos pacientes do grupo experimental tiveram infecção superficial na incisão e 23,7% do grupo controle obtiveram essa mesma complicação. O estudo ainda afirma que um comprimento maior que 20 cm aumenta a incidência de infecções e que a terapia por pressão negativa reduz a presença de infecção do local cirúrgico.²

Já Lozano-Balderas L, et al. 2017 realizou estudo submetendo 81 pacientes a três tipos de fechamento de ferida, dividindo-os nos seguintes grupos: 27 pacientes receberam fechamento primário, 29 fechamento primário tardio e 25 fechamentos assistido à vácuo, a infecção do local cirúrgico estava presente em 37%, 17% e 0% respectivamente em cada grupo. Obtendo diferença significativa em cada grupo.⁵

Shen P, et al. 2017 analisou 250 pacientes submetidos à ressecção aberta de neoplasias intra-abdominais sendo estratificados em 3 grupos: gastrointestinal (n = 57), pâncreas (n = 73) ou malignidade da superfície peritoneal (n = 135). Eles foram randomizados para receber Terapia de Ferida por Pressão Negativa (NPWT) ou curativo cirúrgico padrão (SSD) aplicado à incisão dos dias 1 a 4. No estudo não houve diferenças significativas nas taxas de infecção de sítio cirúrgico (ISC) superficial (12,8% vs 12,9%;

$p > 0,99$) ou profunda do ISC (3,0% vs 3,0%; $p > 0,99$) entre os grupos SSD e NPWT, respectivamente. Quando estratificados por tipo de cirurgia, ainda não havia diferenças nas taxas combinadas de ISC incisional para gastrointestinal (25% vs 24%; $p > 0,99$), pâncreas (22% vs 22%; $p > 0,99$) e malignidade da superfície peritoneal (9 % vs 9%; $p > 0,99$) pacientes. Dessa forma, o uso de NPWT não reduziu as taxas de ISC.³

No estudo de Vries FEE, et al. 2017 o objetivo da análise era avaliação da terapia incisional profilática por pressão negativa da ferida (pNPWT). 32 pacientes foram incluídos no grupo pNPWT e 34 no grupo controle. A taxa geral de infecção da ferida foi de 35%. O pNPWT foi associado a uma diminuição significativa na taxa de infecção pós-operatória da ferida (24 versus 51%; $p = 0,029$, OR 0,30 (IC 95% 0,10-0,90)). As taxas de infecção incisional da ferida caíram de 48 para 7% ($p < 0,01$, OR 0,08 (IC 95% 0,16–0,39)), enquanto o número de abscessos subcutâneos foi comparável nos dois grupos.⁶

Foi realizado um estudo prospectivo, de autoria de Navasaria P, et al. 2013, em 20 pacientes traumatizados que necessitavam de fechamento abdominal temporário (TAC) com cirurgia abdominal. Todos os pacientes foram tratados com NPWT para obter TAC. O desfecho primário foi o tempo necessário para o fechamento fascial e os desfechos secundários foram complicações e mortalidade. Treze pacientes (65%) alcançaram fechamento fascial após um período médio de tratamento de 3 dias. Quatro pacientes (20%) morreram por causas não relacionadas ao NPWT. As complicações incluíram formação de fístula em um paciente (5%) com resolução espontânea durante NPWT, necrose intestinal em um único paciente (5%) e três casos de infecção (15%). Nenhuma fístula estava presente no final do NPWT.⁷

DISCUSSÃO

Após o desenvolvimento do conceito de laparotomias de controle de danos e do maior entendimento da síndrome compartimental abdominal nos últimos 20 anos, tornou-se cada vez mais frequente deixar o abdome aberto após laparotomias secundárias a traumas ou laparotomias descompressivas, quando o fechamento primário das paredes não é possível devido à tensão sobre os tecidos ou quando reexploração é programada. Laparotomias secundárias a traumas, quando prolongadas, resultam em agravamento da tríade letal – acidose metabólica, coagulopatia e hipotermia -, prejudicando o prognóstico dos pacientes. O conceito de laparotomias de controle de danos implica em abreviação do tempo cirúrgico focando no controle do sangramento, prevenção da contaminação intra-abdominal e proteção contra injúrias adicionais. Frequentemente são necessários reoperações para restaurar a continuidade intestinal ou vascular, para

inspeção da viabilidade intestinal ou para controle de infecção. A utilização de fechamento temporário da parede abdominal sem tensão facilita o acesso à cavidade peritoneal em futuras reoperações.⁸

Manter um abdômen aberto por meio de fechamento abdominal temporário (TAC) é uma valiosa técnica cirúrgica no tratamento de uma ampla gama de lesões e condições abdominais complexas, incluindo trauma, controle de danos, sepse. Existe um grande grau de heterogeneidade na população de pacientes e os métodos cirúrgicos aplicados em relação ao método de TAC e método de fechamento. Na última década, a terapia de feridas com pressão negativa (NPWT) foi reconhecida como um método válido de TAC. Embora as evidências para o NPWT estejam surgindo a um ritmo crescente, nem sempre é consenso sobre como e quando usar o NPWT.⁹

Figura 01: Fechamento abdominal temporário (TAC) em pacientes com técnica de cirurgia aberta.¹⁰



O NPWT foi originalmente postulado no tratamento de feridas crônicas periféricas e, com o tempo, ganhou aceitação como uma opção de tratamento válida para outras condições. Há relatos na literatura ortopédica e cardíaca para incisões cirúrgicas fechadas.⁸ Shen P e colaboradores relata um estudo multicêntrico prospectivo randomizado, sobre o uso da NPWT em comparação com curativos pós-operatórios padrão em 249 pacientes tratados com redução aberta e fixação interna de fraturas dos membros inferiores. Houve uma redução significativa na infecção e deiscência da ferida nos pacientes tratados com NPWT no pós-operatório. Além disso, Lozano-Balderas L, et al 2017 cita cirurgias cardíacas cujas incisões de esternotomia foram tratadas com NPWT por 4 dias. Com base em um modelo de avaliação de risco de dados agrupados, esses

pacientes foram considerados de alto risco para infecções de feridas externas e um mínimo de três eventos foram previstos em um total de 57 cirurgias relatadas. No entanto, não foram observadas complicações nos pacientes cardíacos tratados com NPWT.

Pacientes submetidos a grandes reparos complexos da parede abdominal apresentam alto risco de desenvolver complicações da ferida. Algumas dessas operações estão contaminadas ou até sujas, por exemplo, em pacientes com fístulas enterocutâneas, enterostomias ou tela infectada.^{7,11} Além disso, a reconstrução da parede abdominal pode exigir técnicas de separação de componentes, às vezes combinadas com o uso de reconstruções de malha e retalho. O aumento da superfície da ferida e a implantação de um corpo estranho podem, portanto, aumentar o risco de complicações da ferida. Por último, mas não menos importante, uma quantidade considerável desses pacientes tem um histórico de cirurgia abdominal repetida, hérnias recorrentes, permanência hospitalar prolongada e dependência da nutrição parenteral (NP). No total, sua condição física e nutricional geralmente não é ótima e esses pacientes são propensos a complicações da ferida.¹²

Entre as vantagens dos sistemas a vácuo estão a redução do edema das vísceras, protege-las contra injúrias mecânicas, impedir ressecamento das alças, controle das secreções, aumento da vascularização local e a aproximação precoce da fáscia, além de possuir custo aceitável.^{13, 14} Além disso, pressão negativa demonstrou reduzir as tensões laterais nos fechamentos cirúrgicos em quase 50% no nível da epiderme, derme e dentro dos tecidos subcutâneos. Esse efeito estabilizador na incisão fechada mantém as camadas superficiais e mais profundas do tecido em contato umas com as outras sem cisalhamento. A direção das tensões nos tecidos se assemelha mais aos tecidos intactos reforçando o fechamento cirúrgico no eixo horizontal e no eixo vertical. A vedação da incisão de contaminação externa através da manutenção de um ambiente fechado e estéril é uma função óbvia da NPWT. Além disso, existem potenciais benefícios teóricos da remoção de fluidos, estimulação da proliferação celular por macro e microdeformação do tecido, redução de mediadores inflamatórios e aumento da tensão do oxigênio do tecido.³

Teoriza-se que o NPWT seja superior na redução de citocinas no líquido abdominal, bem como no sangue, embora algumas evidências demonstrem que isso não é necessariamente correto. Essa redução seria responsável pela resposta sistêmica inflamatória atenuada nos pacientes que recebem essa terapia. Em relação ao efeito

sobre as cargas bacterianas, os modelos animais mostraram importantes reduções na quantidade de bactérias nas feridas, o que parece afetar mais certos microrganismos do que outros.⁸ Melhorias na microcirculação de feridas e granulação de tecidos foram demonstradas em modelos animais e humanos com NPWT. Essa terapia aumenta o volume capilar, o fluxo sanguíneo e o volume nas áreas aplicadas, além de promover a neovascularização e a integridade da membrana basal. Maiores volumes de granulação tecidual são obtidos devido ao aumento do desbridamento tecidual necrótico causado pela pressão negativa, tanto nas configurações de pressão alta quanto baixa.¹¹

Além disso, infecções da ferida continuam sendo um problema comum e dispendioso após as cirurgias, com aproximadamente 300.000 a 500.000 infecções de sítio cirúrgico ocorrendo a cada ano. Várias organizações tem colocado diretrizes e recomendações para diminuir sua incidência. A adoção de padrões, levou a uma pequena diminuição, mas não levou a redução significativa na taxa global.² Uma razão para isso é a natureza multifatorial do desenvolvimento de infecções das feridas, fatores associados aos próprios pacientes, a cirurgia e fatores pós-operatórios, idade, estado nutricional, diabetes, tabagismo, obesidade, uso de agentes imunossupressores, internação pré-operatória, tempo de operação, uso de antibióticos, técnicas cirúrgicas, material e técnicas de sutura, drenagem cirúrgica, anestesia, técnicas laparoscópicas, escore ASA, câncer, grau de poluição operacional, DPOC, alcoolismo, espessura de gordura subcutânea, perda de sangue associada a grandes transfusões de sangue e uso prolongado de hormônios.^{2,15} Todos esses fatores precisam ser abordados, e não há uma compreensão completa do que cada um desses fatores, individualmente, influencia no surgimento dessas complicações.^{2,4}

Apesar de não serem conclusivas as causas exatas de infecções do sítio cirúrgico, mostra-se que com o uso da terapia a vácuo há uma grande redução das taxas de infecção. Segundo o ensaio clínico de Li PY e colaboradores publicado no ano de 2016 No total de 71 pacientes, 10 sofreram complicações da incisão, com uma taxa de complicações de 14,1% (10/71). Todos eram infecções por incisão superficial, sem liquefação de gordura, deiscência da ferida ou derrame da ferida. Houve um caso de infecção superficial (1/33, 3,0%) no grupo experimental e nove casos no grupo controle (9/38, 23,7%), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,031$).

Tabela 01: Comparação da taxa de infecção da incisão entre grupo controle e grupo experimental.

	Experimental group	Control group	χ^2 value	p-value
Patients			4.636	0.031
Infection	1 (3.0%)	9 (23.7%)		
Non-infection	32 (97.0%)	29 (76.3%)		
Surgical sites (colorectum + other sites ^a)			4.836	0.028
Infection	1 (4.0%)	9 (31.0%)		
Non-infection	24 (96.0%)	20 (69.0%)		

^aPlanned ventral hernia, intra-abdominal tumor.

Fonte: Li PY, Yang D, Liu D.²

Bruhin A, et al. 2014 levantou a hipótese de que as taxas de fechamento fascial seriam mais baixas para pacientes de abdômen aberto com etiologia séptica do que com etiologia não séptica, ademais a mortalidade no abdômen aberto é grandemente influenciada pela condição médica subjacente. As taxas de mortalidade calculadas a partir dos dados agrupados variaram de 12% a 25% em uma população não séptica vs. 22% a 40% em populações sépticas ou mistas.^{1,15}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e de reparo, as taxas de complicações pós-cirúrgicas ainda são uma preocupação. A técnica da terapia de feridas por pressão negativa (NPWT) revolucionou o tratamento de feridas complexas, podendo reduzir drasticamente as complicações de feridas, incluindo as infecções do sítio cirúrgico, quando comparado ao curativo cirúrgico padrão.

Quanto a infecções, há evidências de que há redução de aproximadamente 20% em sua incidência em relação a coberturas com gaze. Essa redução se mostra ainda mais acentuada quando há lesões com comprimentos maiores de 20 centímetros, quando a maior superfície de contato leva a taxas acentuadas de complicações.

Os curativos a vácuo simulam uma cobertura natural da pele, contribuindo positivamente com todo contexto que envolve a ferida: protegendo contra injúrias mecânicas, ressecamento de alças, controle de secreções e aproximação da fáscia. É observada também contribuição para a hemostasia, já que ocorre um aumento da vascularização no local do curativo.

Além disso, há evidências de que a NPWT leve a uma redução de citocinas no líquido abdominal e no sangue, gerando uma resposta sistêmica atenuada nos pacientes que são submetidos a esse procedimento.

Os curativos a vácuo têm apresentado resultados relevantes mesmo naqueles pacientes que necessitam de fechamento abdominal temporário, como nos passam por

cirurgia para redução de danos, e não se beneficiariam da cirurgia imediata. A grande maioria dos pacientes submetidos ao fechamento abdominal temporário com NPWT alcançam um fechamento definitivo mais precoce, já que essa terapia promove aproximação precoce da fáscia, com uma tensão nos tecidos semelhante aos tecidos íntegros.

CONFLITO DE INTERESSE

Este trabalho possui apenas o intuito de avaliar a efetividade de curativos a vácuo na terapia após cirurgia abdominal, negando qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Sahebally SM, McKevitt K, Stephens I, et al. Negative Pressure Wound Therapy for Closed Laparotomy Incisions in General and Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2018; 153: 1-14.
2. Li PY, Yang D, Liu D. Reducing Surgical Site Infection with Negative- Pressure Wound Therapy After Open Abdominal Surgery: A Prospective Randomized Controlled Study. *Scand J of Surg* 2016;8: 1-16.
3. Shen, P, Blackham AU, Lewis, et al. Phase II Randomized Trial of Negative-Pressure Wound Therapy to Decrease Surgical Site Infection in Patients Undergoing Laparotomy for Gastrointestinal, Pancreatic, and Peritoneal Surface Malignancies. *J Am Coll Surg.* 2017; 224: 726–37.
4. Vargo D. Negative pressure wound therapy in the prevention of wound infection in high risk abdominal wound closures. *The American J of Surg* 2012; 204: 1021-4.
5. Lozano-Balderas L, Santacruz RV, Elizondo JA, et al. Surgical Site Infection Rate Drops to 0% Using a Vacuum-Assisted Closure in Contaminated/Dirty Infected Laparotomy Wounds. *Am Surg.* 2017; 83: 512-4.
6. Vries FEE, Atema JJ, Lapid O, et al. Closed incision prophylactic negative pressure wound therapy in patients undergoing major complex abdominal wall repair. *Hernia.* 2017; 21: 583–9.
7. Navsaria P, Nicol A, Hudson D. Negative pressure wound therapy management of the “open abdomen” following trauma: a prospective study and systematic review. *Mundo J Emerg Surg.* 2013; 8:1-10.
8. Simão TS, Rocha FS, Moscon FB, et al. Vacuum dressing technique to temporary cover of laparostomy. *Arq Bras Cir Dig* 2013; 26: 1-4.
9. Wells LC, Ratnayake CBB, Perrin J, et al. Prophylactic Negative Pressure Wound Therapy in Closed Abdominal Incisions: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *World J of Surg* 2019; 43: 2779-88.
10. Alvarez PS, Betancourt AS, Fernández LG. Negative Pressure Wound Therapy with Instillation in the Septic Open Abdomen Utilizing a Modified Negative Pressure Therapy System. *Ann Med Surg (Lond).* 2018; 36: 246–51.
11. Cirocchi R, Birindelli A, Biffi WL, et al. What is the effectiveness of the negative pressure wound therapy (NPWT) in patients treated with open abdomen technique? A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 81:575-84.

12. Tan A, Gollop ND, Kilmach SG, et al. Shoud infected laparotomy wounds be treated wiyh negative pressure wound therapy? Interntional J of Surg. 2014; 12: 26-6.
13. Bruhin A, Ferreira F, Chariker M, et al. Systematic reviw and evidence-based recommendations for the use of Negative Pressure Wound Therapy in the open abdomen. International J of Surg 2014; 12: 1105-14.
14. Rezende-Neto JB, Melo MJRC; Andrade MV. Vacuum pack technique for temporary abdominal wound closure. Rev Col Bras Cir 2007;34: 1- 4.
15. Hofmann AT, Gruber-Blum S, Lechner M, et al. Delayed closure of open abdomen in septic patients treated with negative pressure wound therapy and dynamic fascial suture: the long-term follow-up study. Surg Endosc. 2017; 31:4717- 24.

ÓXIDO NITROSO NA ANALGESIA DO TRABALHO DE PARTO.

NITROUS OXIDE USE IN LABOR ANALGESIA.

Paula D. Goncalves ¹; Carlos P. Nunes ²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: trabalho de parto; óxido nitroso; autoadministração.

Keywords: labor; nitrous oxide; autoadministered.

RESUMO

Introdução: Embora exista uma escassez de pesquisas de alta qualidade para orientar a prática, as mulheres em trabalho de parto de muitos países ocidentais contam com o óxido nitroso para lidar com a dor durante o parto há décadas. A combinação de óxido nitroso e oxigênio em uma fração de 50% de cada gás é amplamente conhecido, simples, efetivo, de início rápido para a prevenção da dor intra e pós-parto e não apresenta riscos significativos. As vantagens do óxido nitroso é o início rápido, duração curta de analgesia, ansiólise, e baixa incidência de complicações. **Objetivo:** Apresentar como a utilização de óxido nitroso por autoadministração pode melhorar a analgesia e experiencia no trabalho de parto. **Métodos:** Foram selecionados artigos das bases de dados nacionais e internacionais como Scielo, Pubmed e Lilacs. **Discussão:** Identificou-se uma satisfação entre gestantes que utilizaram o óxido nitroso no trabalho de parto. Além disso, estudos mostram uma diminuição do uso de opioides nas mulheres que aceitaram o seu uso. De baixo custo, início rápido, duração curta de analgesia, ansiólise, e baixa incidência de complicações, o óxido nitroso pode ser uma opção excelente para o trabalho de parto. **Considerações finais:** A analgesia inalatória da mistura de óxido nitroso e oxigênio é desprovida de complicações, não requer alta tecnologia, é acessível, não aumenta intervenções cirúrgicas obstétricas e permite mulheres a tomar decisões e o controle da dor. Tem bastante utilidade em instituições com infraestrutura limitada. Não foram encontradas complicações significativas em mães ou recém-natos. O benefício maior encontrado é a diminuição do uso de narcóticos intravenosos para o controle da dor que estão associados com depressão respiratório ou sedação.

¹ Acadêmica do 9º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO pauladiasgn@hotmail.com

² Professor do curso de medicina do UNIFESO

ABSTRACT

Background: The proposition addresses the theme of the use of nitrous oxide by self-administration in labor, evaluating the neonatal outcome and satisfaction of the pregnant woman. There is recent evidence showing that the use of nitrous oxide decreases the use of opioids without impacting the good evolution of delivery. In addition, this analgesia is inexpensive in the long run, ideal in resource-constrained communities. **Objectives:** Introduce how self-administration of nitrous oxide can improve analgesia and labor experience. **Methods:** The present scientific production was developed in an integrative literature review, where articles from national and international databases such as SciELO, PubMed and LILACS. **Discussion:** Satisfaction was identified among pregnant women who used nitrous oxide in labor. In addition, studies show a decrease in opioid use in women who have accepted its use. Low cost, fast onset, short duration of analgesia, anxiolysis, and low incidence of complications, nitrous oxide may be an excellent option for labor. **Conclusion:** Inhaled analgesia of the nitrous oxide and oxygen mixture is uncomplicated, does not require high technology, is affordable, does not increase obstetric surgical interventions and allows women to make decisions and control pain. It is very useful in institutions with limited infrastructure. No significant complications were found in mothers or newborns. The greatest benefit found is the decreased use of intravenous pain control narcotics that are associated with respiratory depression or sedation.

INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define dor como uma "experiência sensorial e emocional desagradável associada a danos teciduais reais ou potenciais" ¹. Embora exista uma escassez de pesquisas de alta qualidade para orientar a prática, as mulheres em trabalho de parto de muitos países ocidentais contam com o óxido nitroso para lidar com a dor durante o parto há décadas. É usada amplamente em obstetrícia na Nova Zelândia, Austrália e Canadá e mais de 500 centros obstétricos americanos oferece atualmente ²⁻⁷.

Apesar de seu poder analgésico ser inferior quando comparado a modalidades neuroaxiais, o óxido nitroso pode ser utilizado em fases precoces e tardias do trabalho de parto, além de ser uma boa opção para gestantes que estão indecisas em relação à analgesia de neuroeixo ou outras modalidades ^{4, 5}.

Analgesia obstétrica é um direito da mulher alcançável em altas taxas em países desenvolvidos. Muitos estudos focam em humanização do parto em populações

obstétricas de baixo risco. Poucos focam em situações de baixa renda e altas taxas de parto com recursos limitados. Infelizmente guidelines criados para países desenvolvidos nem sempre consegue ser aplicado em países com limitações econômicas⁸.

Aproximadamente, 6% a 10% das mulheres grávidas são afetadas pelo medo severo do parto interferindo na vida diária. Os motivos variam entre indivíduos e pode envolver diferentes aspectos do processo do parto, como medo de não ser competente para dar à luz, medo pela saúde do bebê ou medo que o trabalho de parto lhe traga dor intolerável. Sobre este último, o trabalho de parto é considerado uma das experiências mais intensas e dolorosas de uma mulher¹.

Ansiedade e medo aumentam a concentração de catecolaminas no plasma, que está associada à contratilidade uterina inervada. Portanto, em mulheres com medo intenso do parto, esse mecanismo pode aumentar os estímulos nociceptivos e ampliar a percepção da dor do parto¹. De fato, foi sugerido que os medos pré-natais complicam e prolongam o trabalho de parto, aumentam a intensidade da dor do parto e levam a experiências negativas de parto^{1, 7, 8}.

A combinação de óxido nitroso e oxigênio em uma fração de 50% de cada gás é amplamente conhecido, simples, efetivo, de início rápido para a prevenção da dor intra e pós-parto e não apresenta riscos significativos⁷⁻⁹. O óxido nitroso é geralmente autoadministrado através de uma máscara facial ou bucal intermitentemente, começando aproximadamente 30 segundos antes de cada contração ². Essa mistura inalada não é metabolizada pelo fígado materno ou excretado pelos rins e demonstra um perfil de segurança reportada por mais de 30 anos⁸.

As vantagens do óxido nitroso é o início rápido, duração curta de analgesia, ansiólise, e baixa incidência de complicações. Uma mistura estável de óxido nitroso e oxigênio em proporções iguais para redução da dor de trabalho de parto fora do centro cirúrgico foi apresentado pela primeira vez em 1961 pelo Tunstall. Com o tempo, essa mistura de óxido nitroso e oxigênio foi administrado com sucesso sem efeitos adversos sérios em situações clínicas variadas, incluindo manejo anestésico periparto⁶.

OBJETIVO

Primário: Apresentar como a utilização de óxido nitroso por autoadministração pode melhorar a analgesia e experiencia no trabalho de parto.

Secundários:

Apresentar a utilidade do óxido nitroso no trabalho de parto.

Analisar o resultado neonatal e possíveis complicações com a utilização do óxido

nitroso.

Mostrar o óxido nitroso como uma opção de baixo custo para comunidades de recursos limitados.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), com os seguintes descritores trabalho de parto, óxido nitroso e autoadministração. Foram encontradas 809 artigos do período de 2012 a 2019.

Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e resumo. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra. Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 15 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

DISCUSSÃO

Joseph Priestley descobriu o óxido nitroso em 1772 e suas propriedades para aliviar a dor foram demonstradas publicamente pela primeira vez pelo dentista americano Horace Wells, em 1844. O uso de óxido nitroso durante o trabalho de parto começou no final de 1800 e o equipamento para autoadministração foi introduzido por Minnitt na Inglaterra em 1934, quando se tornou popular ². Hoje, o uso de óxido nitroso inalado no tratamento da dor no trabalho de parto é comum em vários países, embora seja muito mais popular nos países da Commonwealth britânica e nos Estados Unidos ^{2, 3, 6, 7}.

Uma revisão sistemática de 2002 cita evidências de que o óxido nitroso é usado por 50% a 75% das mulheres no Reino Unido e 60% das mulheres na Finlândia; o uso na Austrália e na Nova Zelândia também é comum ². Em 2014 apenas cinco centros nos Estados Unidos forneciam óxido nitroso como uma opção para o tratamento da dor no trabalho de parto, atualmente mais de 500 serviços de maternidade americana oferecem ^{2, 4, 5}. Cada vez mais popular internacionalmente apesar de seu poder analgésico inferior quando comparadas com a modalidades neuroaxiais ^{4, 5}.

O trabalho de parto é considerado a pior dor que a maioria das mulheres já enfrentou, mas a experiência de dor de parto de cada mulher é altamente individual no que diz respeito à natureza e intensidade das sensações e sua capacidade de lidar. Algumas mulheres experimentam um alto grau de injúria sem sofrer enquanto outros sofrem muito com a dor que os cuidadores consideram moderada. A dor com a qual as mulheres não conseguem lidar resulta em altos níveis de catecolaminas maternas que

reduzem a eficácia das contrações e podem levar à distorcias, esgotamento materno e sofrimento fetal; também pode causar transtorno de estresse pós-traumático após o nascimento¹⁰.

Estratégias de manejo da dor inclui métodos não medicamentosos, no qual ajuda a maioria das mulheres a suportar a dor, e métodos medicamentoso que reduz ou até pode obliterar as sensações dolorosas¹⁰. Os principais métodos analgésicos estudados no exterior são óxido nitroso, opioides, peridural e subaracnóidea ^{5, 10}.

Técnicas não farmacológicas são comumente combinadas e usadas para aumentar o efeito total e podem ser utilizadas com os métodos farmacológicos. Tem poucos riscos e geralmente de baixo custo. Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados encontrou evidência de eficácia de 3 métodos não farmacológicos: suporte individual contínuo (doula), imersão em água durante a primeira fase do trabalho de parto (reduz ansiedade, a liberação de ocitocina endógena e a frequência das contrações, porém, não é recomendado por mais de duas horas para evitar o trabalho de parto prolongado) e injeções subcutâneas de água destilada em 1 a 4 locais próximos a espinha lombossacral para a gestante com lombalgia intensa. Além disso, estimulação nervosa elétrica transcutânea e acupuntura também pode ajudar a diminuir a dor¹⁰.

O alívio da dor obtido durante o parto com óxido nitroso foi confirmado em uma análise Cochrane realizada em 2012 ^{3, 7, 8, 11}. Devido a uma baixa solubilidade no sangue e a excreção rápida via membrana arterio-alveolar, o óxido nitroso inicia seu efeito rapidamente como um analgésico e é reversível rapidamente após descontinuação da terapia^{6, 7}. É anestésico fraco em altas doses e um analgésico e ansiolítico em doses baixas¹⁰. Sua eficácia, segurança e riscos é dose dependente. É um produto da sua concentração e da duração de sua exposição¹⁰. Uma mistura de 50% oxido nitroso e 50% oxigênio é o mais utilizado em diversos países^{10, 12, 13, 14, 15}.

O óxido nitroso entra e sai do corpo pelos pulmões e age no aumento da liberação de endorfinas endógenas, corticotropinas e dopamina¹⁰. A mulher auto administra o inalante por uma máscara, ligada a um fornecedor do inalante, cobrindo o nariz e a boca durante contrações, controlando assim quando e quanto de óxido nitroso ela utiliza^{10, 11, 12, 14}. Não é um analgésico potente nessas doses, mas auxilia o relaxamento, dá um senso de controle, reduz e distrai a percepção da dor. É de baixo custo, não necessita de campo estéril pode ser administrado e descontinuado de forma segura, simples e rápida, seu efeito se inicia rapidamente e é eliminada rapidamente com seus efeitos acabando em pouco tempo (aproximadamente 5 minutos) ^{10, 15}. O oxido

nitroso não interfere na liberação e função da ocitocina endógena e não tem efeito adverso na fisiologia normal ou na contratilidade uterina e no progresso do trabalho de parto^{7, 8, 10, 11, 12}. A taxa de parto vaginal espontâneo não é afetada, e como não aumenta riscos de complicações materno-fetais, não é necessária monitorização intensiva ou intervenções associadas^{7, 10, 11}. Pode ser utilizado com outras formas de analgesia também^{11, 13}.

No estudo de Pita 126 grávidas usaram o óxido nitroso. A inalação do óxido nitroso durante o trabalho de parto permitiu uma analgesia otimizada. A percepção da dor foi significativamente reduzida em 56,2%. 78,6% das mulheres estudadas conseguem um parto vaginal durante esse período. Índices hemodinâmicos maternos e indicadores fetais (traçados e aspecto do líquido amniótico) se manteve inalterados. O resultado neonatal também foi positivo. Todos os neonatos tiveram APGAR no quinto minuto igual ou acima de 7, nenhum neonato precisou de ressuscitação ou internação na UTI neonatal. O efeito adverso materno mais encontrado foi tontura, porém foi bem tolerado. Nesses casos, mulheres eram recomendados a inalar com menos profundidade durante as contrações uterinas e respirar com uma frequência aumentada o ar ambiente quando cessasse. O risco de depressão neonatal é menor do que quando observado com opioides. Satisfação individual foi positivo com 92,6% relatando ser bom/excelente e 96% respondendo que recomendaria a outras gestantes⁸.

Um estudo prospectivo realizado em um serviço de obstetrícia nos Estados Unidos no qual 466 gestantes utilizaram o óxido nitroso concluiu que houve uma diminuição do uso de narcóticos intravenosos em relação ao grupo controle. As mulheres acreditavam que o benefício do relaxamento era maior do que a analgesia¹¹.

Outro estudo retrospectivo mostrou que 40% das gestantes que usaram o óxido nitroso converteu para analgesia neuroaxial. O restante permaneceu com óxido nitroso como único analgésico. Apesar disso, somente 36% considerou o óxido nitroso uma analgesia satisfatória⁴.

Já um estudo retrospectivo de 8539 partos concluiu que a disponibilidade de óxido nitroso para analgesia não influencia o uso de analgesia neuroaxial. Geralmente gestantes aceitavam o inalante para auxiliar o parto “natural” desejado ou como auxiliar a anestesia de neuroeixo⁵.

O aumento do uso de óxido nitroso no exterior pode ser atribuído a facilidade de administração, ausência de inflamabilidade, ausência de odor forte, ausência de efeitos na contratilidade uterina e o fato de que não desencadeia a hipertermia maligna^{3, 6}.

É recomendada a verificação da saturação e sinais vitais antes de iniciar além da monitorização por oxímetro de pulso contínua durante a analgesia³. Acesso venoso não é essencial visto que não há medicações para reverter seus efeitos³.

Segurança do método exige que a parturiente segure a máscara sem assistência. O equipamento de administração deve usar uma valva de demanda que interrompa o fornecimento da mistura quando a mulher não estiver inalando e equipamentos de recaptação^{10, 11, 12}. Essas medidas previne a overdose, a hipoxemia e ajuda a proteger contra a exposição ocupacional repetitiva dos funcionários do serviço. Se a mulher não conseguir selar a máscara permitindo que crie uma pressão negativa durante a inspiração, a valva que permite a liberação da mistura na máscara se fecha e ela inicia a respiração de ar ambiente, reduzindo o óxido nítrico no sangue a cada expiração¹⁰. Esse processo deve ser explicado a paciente e aos acompanhantes presentes e devem ser instruídos que somente a paciente pode segurar a máscara sobre o rosto e não devem ajudar ela a colocar quando estiver muito sonolenta a ponto de não conseguir sozinha¹¹.

Hipóxia por difusão não ocorre na analgesia do trabalho de parto com essa mistura e momentos de dessaturação é raro, transitório, leve e não causa diminuição do escore de APGAR, enquanto opioides sistêmicos podem causar dessaturação^{6, 10, 11}. O óxido nítrico atravessa a barreira placentária, mas não tem efeitos na frequência cardíaca fetal, é eliminada pela respiração materna, e o que permanece na circulação fetal é eliminado assim que o recém-nato inicia a respiração, sem causar aumento nas taxas de depressão respiratória do recém-nascido^{7, 8, 10}. Além disso não tem efeito negativo no APGAR, escores neurocomportamentais neonatal ou na amamentação. Apesar da ampla utilização do óxido nítrico na analgesia do trabalho de parto desde o início do século XX, nenhum estudo ou observação publicada identificou efeitos adversos significativos no recém-nascido^{7, 8, 10, 11}.

O risco ocupacional aumentou com o aumento da exposição. A falta de recaptação e um ambiente bem ventilado também aumenta o risco a funcionárias¹¹. O óxido nítrico é considerado seguro para funcionários quando um equipamento de recaptação do inalante for instituída^{7, 8, 11}.

O equipamento de recaptação captura as exalações da mãe e as sugam para fora da sala. Embora a mulher inspire o ar ambiente entre as contrações, ela deve expirar na máscara facial por várias respirações ao final de cada período de inalação de óxido nítrico. Embora a máscara precise ser aplicada firmemente para fornecer óxido nítrico,

a função de sucção funciona continuamente, com ou sem vedação¹⁰. Assim, é fácil expirar na máscara, mesmo quando ela não a está usando para inalar^{10, 12}.

Reações adversas e efeitos colaterais do óxido nitroso é dose-dependente¹¹. Os efeitos colaterais encontrado com maior frequência na sua autoadministração são: náuseas, vômitos, tontura, sensação de cabeça vazia, sedação alteração da consciência, claustrofobia, dispneia, dormência, alterações visuais, prurido e disforia (desconforto, tristeza ou mal-estar). Esses efeitos agudos são reversíveis com a descontinuação do inalante ^{4, 5, 7, 9, 11, 12}. As possíveis sequelas são discutidas de forma controversa, mas acredita-se que a administração de altas doses de óxido nitroso e oxigênio inalados por menos de seis horas é inofensiva⁷.

Dificuldades encontradas na técnica são: dificuldades em manusear a máscara, problemas técnicos com equipamentos, instruções, e início em tempo hábil ⁴. Intolerância a qualquer efeito do óxido nitroso deve indicar a descontinuação do inalante¹¹.

Há contraindicações ao uso do óxido nitroso. Inativa a vitamina B-12 portanto não deve ser usada em pessoas com deficiência da mesma, como os malnutridos, alcoolistas ou quem tem anorexia nervosa. Outras contraindicações incluem hipertensão pulmonar, aumento da pressão intracraniana, instabilidade hemodinâmica, oxigenação prejudicada, aumento da pressão intraocular, trauma cranioencefálico, influência por álcool ou drogas ou incapacidade de segurar a máscara ao rosto sem ajuda ^{3, 11, 12}. O inalante preenche espaços facilmente, portanto pacientes com pneumotórax, obstrução intestinal, cirurgia intraocular ou de ouvido médio recente são contraindicados a essa analgesia. A presença de desacelerações patológicas na cardiotocografia fetal também é considerada contra indicação. Poucas contraindicações absolutas são encontradas em gestantes³.

Os opioides incluem derivados naturais do ópio (opióceos) e narcóticos sintéticos do tipo opiáceo. Uma revisão da Cochrane de 2009 incluiu 54 ensaios clínicos randomizados (> 7.000 mulheres) para determinar os efeitos dos opioides versus placebos ou outros opioides na eficácia analgésica e efeitos nocivos para as mulheres e seus bebês. Uma revisão anterior também considerou os achados de alguns estudos observacionais¹⁰. Embora a meperidina seja barata e usada em todo o mundo, foram expressas dúvidas sobre sua eficácia durante o trabalho de parto e preocupações sobre possíveis efeitos colaterais maternos e riscos para o feto e o recém-nascido^{5, 10}.

As mulheres que receberam opioides intravenosos receberam doses cumulativas mais altas e relataram melhor alívio da dor. As mulheres que receberam

fentanil intravenoso apresentaram escores de dor significativamente mais baixos, mas as diferenças reais eram pequenas e o fentanil causou significativamente mais sedação (20% vs 0%)¹⁰.

Foram documentadas associações entre o uso materno de opioides parenterais com depressão respiratória neonatal, diminuição do estado de alerta neonatal, inibição da amamentação, escores neurocomportamentais mais baixos e atraso na alimentação eficaz¹⁰. Outra revisão concluiu que a meperidina foi associada a escores mais baixos de Apgar¹⁰.

Atualmente, um forte interesse tem sido expresso em administração intravenosa controlada pelo paciente (patient controlled anesthesia) de remifentanil, um potente opioide de ação curta que é metabolizado ou distribuído para os tecidos adiposos da mãe e do bebê e deixa o sangue rapidamente¹⁰.

Uma meta-análise de 2012 de 12 ensaios clínicos randomizados publicados de 2001 a 2011 que comparou a administração intravenosa controlada de pacientes de remifentanil com qualquer outro método de analgesia de parto concluiu que o remifentanil proporcionou melhor analgesia, maior satisfação do paciente e teve um grau comparável de eventos adversos em comparação com meperidina¹⁰. Um professor de anestesiologia suíço que revisou essa metanálise lembrou aos leitores que o remifentanil é potente e pode levar a efeitos colaterais graves; o revisor recomendou o monitoramento contínuo da saturação arterial de oxigênio, supervisão rigorosa da anestesia durante a titulação, enfermagem individual e disponibilidade de oxigênio¹⁰.

Durante os últimos dez anos, houve um aumento na proporção de gestantes americanas em uso ativo de heroína, opióides prescritos como oxicodona (Percocet) ou em tratamento assistido por medicação com metadona ou buprenorfina (Suboxone) para transtorno do uso de opióides. Há diversas razões porque o uso do óxido nitroso pode ser uma opção excelente de analgesia nessa população. Muitas mulheres com dependência de heroína ou opioides tem história de trauma sexual e encaixa nos critérios de estresse pós-traumática. O óxido nitroso tem efeitos ansiolíticos que podem ser benéficos para essas mulheres. Mulheres com uma tolerância alta a opioides podem não ser beneficiadas pela analgesia por opioides. Mulheres que usam buprenorfina podem ter uma resposta mínima a agonistas opiáceos puros, como fentanil ou morfina, e agonistas / antagonistas mistos, como a nalbufina (Nubain)³.

Apesar de a taxa de episiotomia tenha diminuído em países desenvolvidos, trauma no trato genital pós-parto vaginal continua alto⁶.

Na sutura perineal após o parto, a forma mais comum de abordar é a anestesia infiltrativa. Há grandes desvantagens a essa abordagem, como, dor à infiltração e ejeção do anestésico, risco de aplicação intravascular e dificuldade no procedimento cirúrgico devido a edema iatrogênica. Essas desvantagens são evitadas com o uso do óxido nitroso, porém pode haver outros efeitos colaterais em relação ao seu uso. O óxido nitroso por autoadministração é uma forma de fácil uso, um anestésico indolor com ausência de distorção de margens do reparo da lesão pelo edema⁶.

O estudo de Berlit com 100 gestantes, no qual 48 delas utilizaram óxido nitroso para analgesia de laceração perineal, revelou que comparado a medicação convencional ou placebo, pacientes tratados com óxido nitroso não precisaram de medicação adicional com mais frequência⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal alternativa a analgesia neuroaxial tem sido tradicionalmente os opioides sistêmicos. Porém, a administração de opioides sistêmicos está associada a efeitos adversos na mãe e feto, incluindo náusea, sedação, anormalidades na frequência cardíaca fetal, efeitos depressores neonatal, incluindo achados neurocomportamentais e dificuldade de iniciar amamentação.

Em contraste, o óxido nitroso tem efeitos transitórios, com início e término rápido desses efeitos, suas propriedades de sedação materna são de duração mínima e não influencia score de APGAR, taxa de ressuscitação neonatal ou padrões de frequência cardíaca fetal. Portanto, mesmo considerando as propriedades analgésicas leve do óxido nitroso, seu papel como um coadjuvante, ou alternativa de outras modalidades para alívio da dor de trabalho de parto tradicional é tentador.

A analgesia inalatória da mistura de proporções iguais de óxido nitroso e oxigênio não altera o resultado neonatal, não requer alta tecnologia, é acessível, não aumenta intervenções cirúrgicas obstétricas e permite mulheres a tomar decisões e o controle da dor. Tem bastante utilidade em instituições com infraestrutura limitada.

Não foram encontradas complicações significativas em mães ou recém-natos. O óxido nitroso também pode ser utilizado por suas propriedades ansiolíticas em procedimentos como inserção de cateter intravenoso, sondagem vesical, reparos de períneo e cuidados pós-partos da incisão. O benefício maior encontrado é a diminuição do uso de narcóticos intravenosos para o controle da dor. Recém-natos não demonstraram problemas respiratórios ou sedação que podem ser encontrados após o uso de narcóticos intravenosos.

O óxido nitroso foi reportado como seguro e eficaz no alívio da dor em diferentes circunstâncias. Hipoxemia da parturiente com consequente risco de resultado neonatal desfavorável tem sido uma preocupação relacionada a qualquer tipo de analgesia materna. Analgesia sistêmica pode causar depressão fetal-neonatal. A inalação intermitente de óxido nitroso pode eventualmente causar hipoxemia materna durante o trabalho de parto em comparação a analgesia extradural, porém a mistura é efetiva e rapidamente eliminada pelo circuito respiratório da mãe e eliminada rapidamente após o início da respiração do neonato, portanto o risco de depressão neonatal é menor do que quando observado com opioides.

O custo é um fator a se considerar em hospitais procurando implementar o óxido nitroso no trabalho de parto. Apesar do óxido nitroso ter um custo baixo, há preocupações sobre os custos iniciais do equipamento e educação de funcionários ser uma barreira ao início do uso.

Mesmo com a implementação de sistemas avançados de administração (como o patient controlled anesthesia) e opioides novos (como remifentanil), opioides intravenosos continua inferior em eficácia e segurança quando comparada a anestesia neuroaxial. Assim como o NO não consegue prover o grau de analgesia que o bloqueio neuroaxial. A habilidade de oferecer NO como alternativa a opioides, com menores efeitos adversos relacionadas a estes pode ser valioso.

Ter uma alternativa para manejo da dor por autoadministração é muito útil em situações em que os anestesiólogos estão ocupados ou não estão disponíveis para realizar uma analgesia epidural. A segurança da mãe e do filho é a maior prioridade em obstetrícia - e isso inclui uma ótima experiência de parto.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Junge C, von Soest T, Weidner K, Seidler A, Eberhard-Gran M, Garthus-Niegel S. Labor pain in women with and without severe fear of childbirth: A population-based, longitudinal study. *Birth* [Internet]. 2018 abr 6;45(4):469–77.
2. Likis F, Andrews J, Collins M, Lewis R, Seroogy J, Starr S. Nitrous Oxide for the Management of Labor Pain. *Anesthesia & Analgesia*, [s. l.], v. 118, n. 1, p. 153–167, 2014.
3. Collins, M. Nitrous Oxide Utility in Labor and Birth. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 137–144, 2017.
4. Richardson MG, Raymond BL, Baysinger CL, Kook BT, Chestnut DH. A qualitative

analysis of parturients' experiences using nitrous oxide for labor analgesia: It is not just about pain relief. *Birth* [Internet]. 2018 jul 22;46(1):97–104.

5. Bobb LE, Farber MK, McGovern C, Camann W. Does nitrous oxide labor analgesia influence the pattern of neuraxial analgesia usage? An impact study at an academic medical center. *Journal of Clinical Anesthesia* [Internet]. 2016 dez;35:54–7.

6. Berlit S, Tuschy B, Brade J, Mayer J, Kehl S, Sütterlin M. Effectiveness of nitrous oxide for postpartum perineal repair: a randomised controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2013 out;170(2):329–32.

7. Dammer U, Weiss C, Raabe E, Heimrich J, Koch M, Winkler M, et al. Introduction of Inhaled Nitrous Oxide and Oxygen for Pain Management during Labour – Evaluation of Patients' and Midwives' Satisfaction. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* [Internet]. 2014 ago 1;74(7):656–60.

8. Pita CP, Pazmiño S, Vallejo M, Salazar-Pousada D, Hidalgo L, et al. Inhaled intrapartum analgesia using a 50–50 % mixture of nitrous oxide–oxygen in a low-income hospital setting. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2012 maio 9;286(3):627–31.

9. Migliaccio L, Lawton R, Leeman L, Holbrook A. Initiating Intrapartum Nitrous Oxide in an Academic Hospital: Considerations and Challenges. *Journal of Midwifery & Women's Health* [Internet]. 2017 maio;62(3):358–62.

10. Rooks J, Labor Pain Management; Other Than Neuraxial: What Do We Know and Where Do We Go Next? *Birth Issues in Perinatal Care*. BIRTH 39:4 December 2012.

11. Pinyan T, Curlee K, Keever M, Baldwin KM. A Nurse-Directed Model for Nitrous Oxide Use During Labor. *MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing* [Internet]. 2017;42(3):160–5.

12. Zanardo V. Nitrous oxide labor analgesia and pain relief memory in breastfeeding women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, [s. l.], v. 31, n. 24, p. 3243–3248, 2017

13. Rooks J, Safety and Risks of Nitrous Oxide Labor Analgesia: A Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, v. 56, n. 6, p. 557–565, 21 out. 2011.

14. Stewart L, Nitrous Oxide as Labor Analgesia: Clinical Implications for Nurses. *Nursing for Women's Health*, v. 16, n. 5, p. 398–409, out. 2012.

15. Richardson, M. G. et al. A Qualitative Analysis of Parturients' Experiences Using Nitrous Oxide for Labor Analgesia: It Is Not Just about Pain Relief. *Birth*, v. 46, n. 1, p. 97–104, 22 jul. 2018.

CIRURGIA METABÓLICA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

BARIATRIC SURGERY IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Raíssa de O. Amorim¹; Guilherme A. Alencar².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Diabetes Mellitus; Cirurgia Bariátrica; Tratamento.
Keywords: Diabetes Mellitus; Bariatric Surgery; Therapeutics.

RESUMO

Introdução: O seguinte artigo discute o papel inovador da cirurgia metabólica no controle glicêmico e na remissão da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Sabe-se que a prevalência dessa patologia, definida pela produção deficiente de insulina ou resistência a esse hormônio, vem aumentando no mundo todo, prevendo-se um número de pacientes de 592 milhões em 2035. O artigo mostrou que, em muitos casos, o tratamento clínico da DM2 não é bem-sucedido, tornando-se necessária a busca de outras formas de resolução dessa patologia, momento no qual a cirurgia bariátrica, antes direcionada apenas a pacientes obesos, mostrou-se evidente e apropriada, passando a se chamar de cirurgia metabólica. **Objetivos:** O trabalho objetiva-se a apresentar a cirurgia metabólica como instrumento conveniente no controle da DM2 naqueles pacientes não controlados clinicamente, e quais os mecanismos envolvidos nesse procedimento. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica através de artigos retirados da base de dados PubMed. **Discussão:** A cirurgia metabólica tornou-se uma opção eficaz no tratamento do controle glicêmico de pacientes diabéticos, agindo por meio de alterações no eixo enteroendócrino, principalmente por aumento de GLP-1 e PYY, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, aumentando os níveis séricos de ácidos biliares e alterando a microbiota intestinal. **Conclusão:** Através ¹do artigo, ficou evidente que a cirurgia metabólica é um método eficaz para controle e cura da DM2, e que as técnicas com melhores resultados são o Bypass em Y de Roux e o Sleeve Gátrico. Além disso, comprovou-se que esse procedimento, antes utilizado em pacientes muito selecionados, pode ser opção em pacientes não obesos que não alcançam o controle de cura com o tratamento clínico.

¹ Aluna do curso de graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
r.aissa_amorim@hotmail.com

² Professor do curso de graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
guilherme1010@yahoo.com

ABSTRACT

Background: The following article discuss the innovative role of metabolic surgery in glycemic control and remission of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The prevalence of this condition, is defined by poor insulin production or resistance to this hormone, is known to be increasing worldwide, with a predicted number of 592 million patients by 2035. The article showed that in many cases the clinical treatment of T2DM is unsuccessful, and it is necessary to seek other ways to solve this condition, that is when bariatric surgery, previously directed only to obese patients, was shown evident and appropriate, now called metabolic surgery. **Objectives:** This study aims to present metabolic surgery as a convenient instrument to control T2DM in those patients not clinically controlled and what mechanisms are involved in this procedure. **Methods:** This is a literature review through articles taken from PubMed database. **Discussion:** Metabolic surgery has become an effective option in the treatment of glycemic control in diabetic patients, acting through alterations in the enteroendocrine axis, mainly by increasing GLP-1 and PYY, decreasing the production of proinflammatory cytokines, increasing serum bile acid levels and altering the intestinal microbiota. **Conclusion:** It became evidente that metabolic surgery is an effective method for controlling and curing T2DM, and the best performing techniques are Roux Y Bypass and Gastric Sleeve. It has been shown that this procedure may be an option in non-obese patients who do not achieve cure control with clinical treatment.

INTRODUÇÃO

A prevalência do Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 vem aumentando em todo o mundo, especialmente nos países desenvolvidos.^{1,2} A Federação Internacional de Diabetes relatou a existência de 450 milhões de diabéticos no mundo em 2015, com incremento desse número ao passar dos anos.¹ Prevê-se que o número de indivíduos com Diabetes tipo 2 cresça de maneira significativa, de 382 milhões em 2013, para 592 milhões em 2035.²

A Diabetes Mellitus do tipo 2 é uma doença crônica de extensa etiologia, cuja base fisiopatológica encontra-se na produção deficiente de insulina ou quando esse hormônio não consegue exercer corretamente seus efeitos, tornando-se resistente.³

A obesidade é um fator fundamental no desenvolvimento não só da Diabetes, como também de outras patologias, como Doença Coronariana Arterial, Acidente Vascular Encefálico, e apneia do sono.^{1,2,3} Em relação à DM, a obesidade é uma das causas do processo de resistência insulínica, que, consequentemente, leva ao estado

hiperglicêmico responsável pelo processo de glicotoxicidade.⁵ O aumento da glicose sistêmica promove lesão ao endotélio dos vasos sanguíneos, gerando complicações microvasculares, como nefropatia e retinopatia, e macrovasculares, representadas principalmente pelo Infarto Agudo do Miocárdio.⁵

É sabido que, em muitos casos, a terapia clínica, por meio de mudanças do estilo de vida e uso de medicações, não consegue alcançar resultados adequados nos controles dos níveis glicêmicos desses pacientes, atingindo níveis satisfatórios em menos de 8% dos pacientes.^{1,4}

Outro ponto importante é que, além das consequências clínicas e metabólicas adversas da DM2, essa patologia afeta de forma direta e negativa o estado de saúde mental e a qualidade de vida desses pacientes. Esses fatores agem somando negativamente na fisiopatologia da doença, piorando o estado glicêmico, os sintomas, o uso de insulina e as complicações, e também levam à redução da atividade desses pacientes, piora da dor, da função sexual, do sono, entre outros.¹³

Dessa forma, tornou-se necessária a busca por novas alternativas de tratamento para esses pacientes de difícil controle, iniciando-se pesquisas e estudos.¹ Nesse momento, a cirurgia bariátrica mostrou-se evidente, uma vez que esse procedimento permite não só o controle do peso, objetivo principal, mas também de suas consequências, como as alterações glicêmicas, pressóricas e lipídicas.^{1,2,4} Diante disso, a cirurgia bariátrica que visa tratar as condições subsequentes à obesidade, como a DM, passou a chamar-se de cirurgia metabólica.³

A partir de então, indagações a respeito do processo da cirurgia metabólica e seus mecanismos, mostraram-se indispensáveis para melhor compreensão de sua ação na remissão da DM. A análise dos estudos demonstrou que os efeitos da cirurgia metabólica sobre a DM não estão relacionados apenas à perda de peso, e sim, a diversos mecanismos neuroendócrinos secundários às alterações da fisiologia gastrointestinal.⁵ Diversos estudos constataram mudanças no padrão neuro-hormonal dos pacientes, como aumento do peptídeo YY (PYY), produzido por células do cólon e intestino delgado, responsável pela regulação do apetite através da sensação da fome, e do hormônio GLP-1, também produzido por células do intestino, cuja função é atuar na síntese e liberação de insulina, redução do esvaziamento gástrico e também na saciedade.^{3,5} Além disso, foi visto que, com a cirurgia, houve aumento dos ácidos biliares, e conseqüentemente, redução da glicose pós-pandrial, redução do hormônio grelina, responsável pela fome, e alteração no padrão da microbiota intestinal, fatores

que auxiliam no metabolismo da glicose.³

Com o desenvolvimento de pesquisas e maior aprofundamento na área da cirurgia metabólica, outra questão levantada foi qual o perfil ideal do paciente a ser submetido ao procedimento, uma vez que, anteriormente, a cirurgia bariátrica era reservada para os pacientes com IMC > 35 kg/m². Entretanto, com melhor averiguação do assunto, viu-se que as taxas de sucesso de melhora e remissão da DM com a cirurgia metabólica eram adequadas também nos pacientes com IMC entre 25-35 kg/m², mostrando-se, portanto, ser um tratamento seguro e eficaz.¹

OBJETIVOS

Demonstrar os benefícios da cirurgia metabólica no controle dos níveis glicêmicos de pacientes diabéticos.

Avaliar a eficácia terapêutica dos diferentes mecanismos da cirurgia metabólica, qual a técnica apresentou melhores resultados, e como elas agem controlando os distúrbios metabólicos da Diabetes Mellitus.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica por meio da leitura integral de 13 artigos, identificados e disponíveis, escritos na língua inglesa, e buscados na rede de dados Pubmed (US National Library of Medicine National Institutes of Health). A pesquisa foi realizada utilizando-se os descritores Diabetes Mellitus AND Bariatric Surgery AND Therapeutics, em português: Diabetes Mellitus e Cirurgia Bariátrica e Tratamento.

Os critérios de inclusão foram: publicação nos últimos 5 anos, textos disponíveis e gratuitos e estudos restritos à espécie humana; e os de exclusão foram artigos que não se relacionassem à DM2 e que comentassem sobre outras propostas de tratamento que não a cirurgia metabólica.

Por meio dos descritores, a pesquisa totalizou-se de um resultado de 3113 artigos, submetidos aos filtros escolhidos: (I) publicação nos últimos 5 anos (2015, 2016, 2017, 2018, 2019), (II) textos disponíveis gratuitos, (III) estudos em humanos, obtendo-se 385 artigos. Após leitura dos resumos, selecionamos 20 artigos que abrangiam nossa temática, e, desses, 15 para leitura completa e utilização no estudo, pois trabalhavam os objetivos da seguinte revisão e apresentavam informações relevantes, como os mecanismos envolvidos na remissão da DM após a cirurgia metabólica, as diferentes formas de realiza-la e qual a mais adequada para a situação.

RESULTADOS

Durante muito tempo, as terapias de primeira linha, por meio do gerenciamento do estilo de vida, e as de segunda linha, com a utilização de medicamentos, como agentes orais e insulina, foram os pilares da terapia da DM tipo 2.^{4,5,7} Essas abordagens, apesar de reduzirem a hiperglicemia e a mortalidade cardiovascular, mostraram-se ineficazes em muitos pacientes, que não conseguem atingir controle glicêmico adequado e desenvolvem, conseqüentemente, complicações graves relacionadas ao diabetes.^{2,4,5,13} Um estudo prospectivo demonstrou que o tratamento clínico atinge níveis satisfatórios de glicose em menos de 8% dos pacientes, enquanto outro estudo descobriu que apenas 53% dos pacientes com DM2 mantinham a hemoglobina glicada abaixo de 7%.^{4,5}

Diante desses resultados insatisfatórios, tornou-se necessária a busca por novos métodos de controle glicêmico nos pacientes com essa patologia, ficando evidente, nesse caso, a cirurgia metabólica. Diversos estudos demonstraram, estatisticamente, que a cirurgia metabólica é superior ao tratamento médico para alcançar níveis glicêmicos direcionados, além de promover outras melhorias, como a perda de peso, a remissão da Síndrome Metabólica, redução do uso de medicamentos, a redução dos eventos cardiovasculares e das complicações, entre outras.^{4,5, 9,13}

Os procedimentos bariátricos podem ser classificados em restritivos, como a gastrectomia vertical, disabsortivos, e mistos, como o by-pass em Y de Roux.³ Os procedimentos bariátricos mais comuns são gastrectomia vertical, by-pass gástrico em Y de Roux, bandagem gástrica ajustável e derivação biliopancreática, todas efetivas para o tratamento da obesidade, porém com eficácia diferente para a DM2.^{5,8} A partir da década de 90, essas técnicas passaram a ser realizadas por videolaparoscopia, o que reduziu consideravelmente as taxas de morbimortalidade.⁵

A maioria dos estudos utilizou os critérios da Associação Americana de Diabetes para remissão da doença após a cirurgia, que são: hemoglobina glicada menor que 6% e glicemia de jejum menor que 100mg/dl sem medicação, para remissão completa, e hemoglobina glicada menor que 6,5% e glicose de jejum menor que 125 mg/dl sem medicação, ambas por pelo menos 1 ano.^{4,9,12}

Um estudo prospectivo mostrou que todos os parâmetros do estado glicêmico melhoraram após a realização de Bypass em Y de Roux, e que houve taxa de remissão de 52,9% em 1 mês, aumentando para 64,7% em 6 meses, até atingir 76,4% em 12 meses.⁴ Enquanto isso, uma meta análise de 19 estudos observacionais relatou taxa de

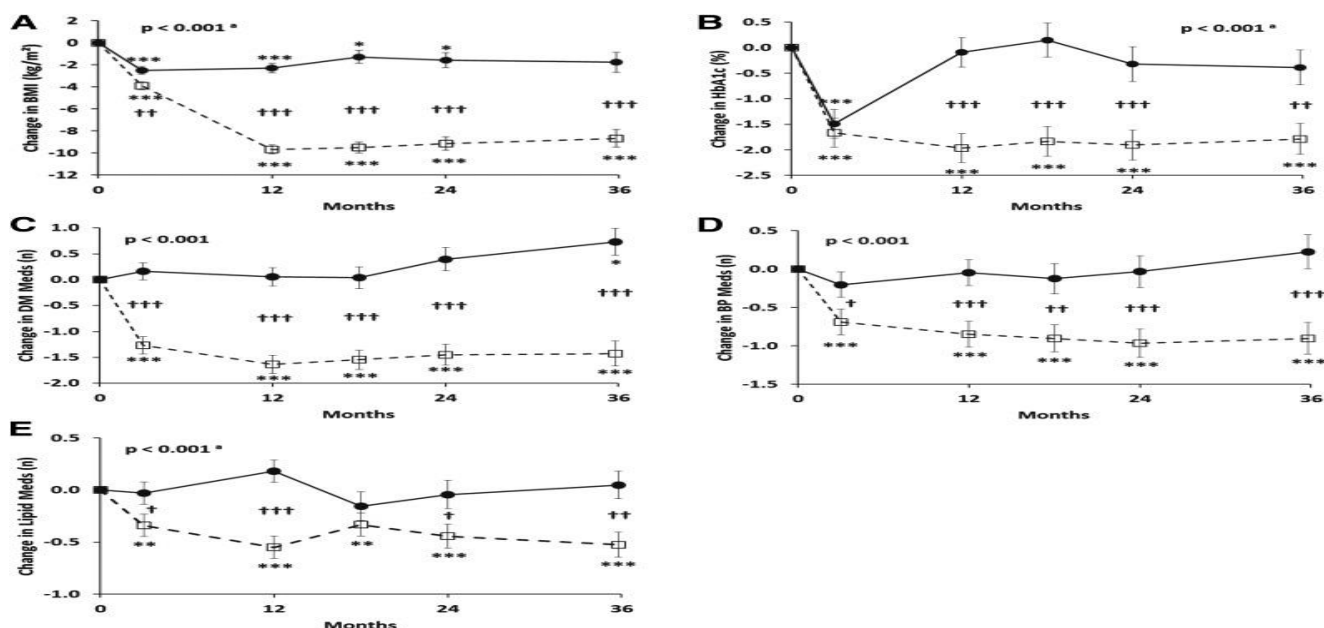
remissão de 78% após cirurgia metabólica em 1-3 anos, além de se mostrar eficaz também na prevenção da DM2, com redução do risco em 78%. Outros estudos exibiram resultados dramáticos na redução da Hemoglobina glicada, após a cirurgia.^{5,8} Um estudo prospectivo de indivíduos suecos relatou outras taxas de remissão do DM2: 72,3% nos 2 primeiros anos, 38,1% em 10 anos e 30,4% em 15 anos, e mostrou que os fatores mais associados à remissão são pacientes mais jovens, menor nível de hemoglobina glicosilada e peptídeo C em jejum adequado sem o uso de insulina.⁹

Um estudo clínico randomizado, chamado SLIMM-TD2, comparou, também os pacientes submetidos ao by-pass gástrico em Y de Roux versus tratamento clínico, porém com enfoque maior na magnitude dessa patologia na saúde mental e na qualidade de vida dos pacientes. Ele mostrou que esses indivíduos, além de sofrerem maior sofrimento físico, possuem baixa qualidade de vida, maior frequência e intensidade dos sintomas, dificuldade no controle glicêmico, maior uso de insulina, presença de complicações da patologia, de sintomas depressivos, sono, função sexual e interação social prejudicados. Após análise dos dados, viu-se que o grupo cirúrgico, além de alcançar maior taxa de controle glicêmico e reduzir o uso de antidiabéticos, anti-hipertensivos, os níveis de triglicerídeos, apresentou maior impacto positivo na qualidade de vida.(Fig 01)¹³

O American College of Surgeons publicou estudos que avaliaram as taxas de morbidade e mortalidade da cirurgia metabólica, através da técnica de Bypass gástrico em Y de Roux laparoscópica, chegando ao resultado de 3,4% e 0,7% respectivamente, valores semelhantes aos da colecistectomia laparoscópica (3,7% e 0,7%) e muito menor do que os da colectomia laparoscópica (12% e 1,7%).⁵

Apesar de raras (<1%), as principais complicações de causa de mortalidade são Infarto Agudo do Miocárdio e Embolia Pulmonar, representando 70% das mortes perioperatórias. Outras possíveis complicações são obstrução intestinal, formação de fístulas e estenose gástrica. Os pacientes mais susceptíveis às complicações são aqueles com IMC alto, idade avançada, múltiplas comorbidades, tabagismo e homens.⁵

Figura 01: Diferença entre os tratamentos clínico e cirúrgico.



Fonte: Simonson DC et. al 13

Melhor perfil de paciente

A Federação Internacional de Diabetes determinou que existem aproximadamente 366 milhões de pessoas com DM2 no mundo, e mais de 90% delas são obesas.⁴ No início, com o advento desse procedimento como forma de controle da DM2, as diretrizes e políticas anteriores selecionavam os pacientes a serem submetidos à cirurgia metabólica com IMC > ou igual a 40 kg/m² ou os pacientes com IMC > ou igual a 35 kg/m² na presença de comorbidades.^{1,3,4,5} Com base em estudos, a Federação Internacional de Diabetes sugeriu a utilização da cirurgia em pacientes com IMC entre 30-35 que não respondiam ao tratamento clínico.⁴

Ficou-se, entretanto, em dúvida sobre a utilização desse procedimento para os pacientes com IMC < 30, uma vez que, nesses pacientes, os mecanismos fisiopatológicos diferem um pouco do que ocorre na obesidade, em que há predomínio da resistência ao hormônio insulina em relação à deficiência de células beta pancreáticas.⁴ Em 2015, com maiores pesquisas, a Segunda Conferência de Consenso da Diabetes Surgery Summit (DSS-II) publicou Diretrizes que foram endossadas por mais de 50 organizações médicas e de diabetes que determinaram que esse procedimento deve ser considerado como opção terapêutica aos indivíduos diabéticos não obesos, se a hiperglicemia for inadequadamente tratada.^{4,5,7,13,15}

Estudos de revisão bibliográfica avaliaram a cirurgia metabólica laparoscópica em pacientes diabéticos com IMC entre 25 e 35 kg/m² pelas técnicas de Bypass gástrico em Y de Roux e sleeve gástrico. Todos os estudos mostraram taxas diferentes, que

variaram de 53 a 96,2% em 1 a 5 anos, com melhora do controle glicêmico e do risco cardiovascular. Dessa forma, os resultados sugerem que a cirurgia metabólica pode ser usada como opção no tratamento da DM2 em pacientes com IMC entre 25 a 35, sendo segura e eficaz em pacientes obesos ou não.^{1,3} Apesar desses resultados, outro estudo comprovou que há melhores resultados no controle glicêmico em pacientes com IMC > 35kg/m² em comparação com pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m², refletidos na maior taxa de remissão parcial, o que pode ser explicado por maiores taxas glicêmicas em pacientes com IMC elevado.¹²

Melhor técnica cirúrgica

Existem diversas maneiras de se realizar a cirurgia metabólica. Um estudo de revisão bibliográfica concluiu que as principais técnicas cirúrgicas para controle do DM2 na Ásia são o Bypass Gástrico em Y de Roux e a Gastrectomia Vertical, ambos podendo ser usados em pacientes com IMC a partir de 25 kg/m².¹ Entre os dois procedimentos, viu-se que o Bypass Gástrico em Y de Roux é mais eficaz que a Gastrectomia Vertical para o tratamento da DM2 e da Síndrome metabólica, apesar da última ser mais fácil, rápida e barata, uma vez que o Bypass permite melhora mais acelerada da resistência insulínica e da função das ilhotas pancreáticas.^{1,14} As taxas de remissão da DM2 foram de 60% na Gastrectomia Vertical e 80-85% no Bypass em Y de Roux.³

Vários estudos demonstraram que o Bypass e a Gastrectomia vertical possuem efeitos benéficos no metabolismo da glicose e na DM2, pois, além de promoverem a perda de peso, atuam no eixo enteroendócrino, aumentam os níveis de ácidos biliares plasmáticos, alteram a microbiota intestinal, o que não ocorre no procedimento de Banda Gástrica.⁸

Alterações neurohormonais da cirurgia metabólica

Devido ao processo inflamatório crônico da obesidade, as células pancreáticas sofrem estresse contínuo, resultando em Resistência Insulínica e Diabetes Mellitus 2.³ O tecido adiposo é responsável pela secreção de diversos hormônios, como leptina, estrogênio, resistina e adipocinas, que atuam diretamente na patogênese da DM2.³

A cirurgia metabólica, através de seus procedimentos técnicos, permite não só o controle do peso, como das patologias a ele associadas, através de melhorias metabólicas alcançadas por alterações neurohormonais.^{3,6} Dessa forma, investigando-se melhor, viu-se a importância do sistema enteroendócrino, que se tornou foco de novas terapias para esses distúrbios.⁸

Esse sistema é responsável por uma ampla gama de hormônios peptídicos,

como o Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), o Polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), a colecistocinina (CCK), e o peptídeo YY (PYY).⁸ Esses hormônios, em conjunto, atuam como sinalizadores de diversas funções fisiológicas, como a secreção de insulina e o processo da saciedade.^[3,8] O PYY é secretado principalmente pelas células L do íleo e do cólon em resposta à ingestão de alimentos, e, em menor grau, pelas células delta, PP e alfa das ilhotas pancreáticas.⁶

A cirurgia metabólica age na fisiopatologia da DM2, mobilizando reservas endógenas de hormônios intestinais, como o GLP-1 e o PYY. Isso ocorre porque esse procedimento promove rápido esvaziamento gástrico e desloca o processo de absorção dos alimentos para o delgado inferior e cólon. A cirurgia, ao excluir o duodeno e jejuno proximal do trânsito alimentar, faz com que haja um rápido contato do bolo alimentar com o intestino distal, onde há maior produção desses hormônios pelas células enteroendócrinas.^{3,6, 8,10}

Diversos estudos comprovaram que os níveis de PYY em jejum e pós- prandial aumentam de forma significativa em apenas uma semana após Bypass em Y de Roux ou Gastrectomia Vertical (Sleeve Gástrico) e permanecem elevados após 1 ano do procedimento.^{6,10} Esse hormônio apresenta níveis 25% menores em pacientes obesos em comparação com pacientes saudáveis, e, após os procedimentos supracitados, os níveis séricos de PYY em pacientes obesos se igualam aos dos pacientes saudáveis.⁶ Essas alterações promovem, consequentemente, normalização dos níveis glicêmicos, melhora da Pressão Arterial, da Hipercolesterolemia e da Hipertrigliceridemia.⁶ Um estudo de caso controle utilizou ilhotas pancreáticas isoladas de doadores diabéticos e não diabéticos e simulou a atuação do PYY nelas células, confirmando que ele aumenta a secreção de insulina mediada por glicose, além de suprimir a secreção de glucagon, dessa forma, sugerindo um efeito direto desse hormônio na correção do DM2.⁶

O GLP-1 atua nas células beta pancreáticas aperfeiçoando sua sensibilidade à glicose e, consequentemente, aumentando as taxas de secreção de insulina.^{10,11} A fim de comprovar os efeitos do GLP-1, um estudo utilizou seu antagonista, a exendina 9-39. A administração dessa substância prejudica consideravelmente a secreção de insulina, que retorna aos valores pré-operatórios, assim como a tolerância à glicose.¹⁰

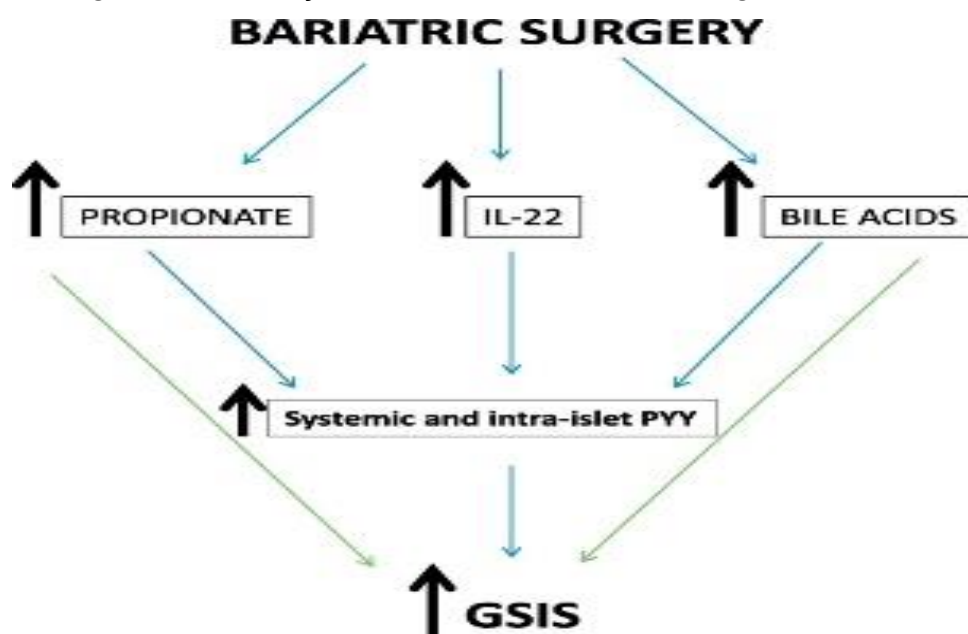
Os ácidos biliares agem como moléculas sinalizadoras e estimulam a secreção do GLP-1 e PYY pelas células enteroendócrinas, por meio da ação em receptores, especialmente o TGR5, também expresso nas ilhotas pancreáticas. Uma das consequências da cirurgia metabólica, comprovada através de estudos, é o aumento dos

níveis séricos de ácidos biliares, resultando, consequentemente na secreção máxima de GLP-1, e na diminuição dos níveis de glicose.^{3,6}

A fermentação bacteriana de probióticos e carboidratos complexos produzem ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs). Os SCFAs estimulam a secreção de GLP-1 e aumentam o número de células L secretoras desse peptídeo, atuando, também no metabolismo glicídico.^{6,8,10} Um estudo de caso controle analisou as taxas de secreção de PYY após infusão de alguns SCFAs, obtendo resultado de aumento significativo da secreção de PYY após 72h de administração de propionato. (Fig 02).⁶ Viu-se, também, que a infusão de ácido láurico no duodeno é forte estímulo da secreção de CCK e PYY após uma hora, sendo um estímulo eficaz as celular enteroendócrinas humanas.⁸

A cirurgia metabólica, também por meio da redução do processo inflamatório sistêmico crônico associado à obesidade, permite que os níveis de citocinas inflamatórias, como o Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF alfa), reduzam significativamente, inibindo suas ações no organismo. Além disso, por meio de pesquisas mais atuais, uma nova citocina entrou em foco, a Interleucina-22, mediadora da resposta imune inata e adaptativa, que atua nos distúrbios metabólicos e regula a adiposidade. Notou-se aumento significativo de seus níveis séricos após a cirurgia metabólica, e após análise, viu-se que essa citocina estava diretamente relacionada ao aumentos dos níveis circulantes de PYY.^{6,8,11} Essa citocina influencia o metabolismo lipídico no fígado e reduz a lipogênese, além de atuar protegendo as ilhotas pancreáticas do estresse oxidativo, preservando suas funções.⁶

Figura 02: Alterações neuro-hormonais da cirurgia bariátrica.



Fonte: Guida C, Stephen SD, Watson M, et al 6

DISCUSSÃO

O Diabetes Mellitus do tipo 2 é uma doença crônica, que interfere na ação do hormônio insulina, e promove diversas complicações micro e macrovasculares. Essa patologia vem crescendo de forma exponencial em nosso país, e na maior parte dos casos, está associada à obesidade. Dessa forma, podemos presenciar a importância de um tratamento adequado, buscando-se por novas possibilidades que se adequem a todos os pacientes.

De acordo com nosso estudo, viu-se que a cirurgia metabólica é uma alternativa eficaz que deve ser considerada em pacientes que não alcançam o controle glicêmico. A maioria dos estudos acordam que as principais técnicas cirúrgicas que promovem melhora e remissão do DM2 são o Sleeve Gástrico e o Bypass Gástrico em Y de Roux, pois atuam com maior intensidade no eixo enteroendócrino e proporcionam alterações a longo prazo.

Apesar de ser mostrar uma técnica eficaz, devemos levar em consideração que a cirurgia metabólica é um procedimento invasivo, e que exige acompanhamento a longo prazo com profissionais de saúde, exigindo colaboração intensa do paciente. Apesar dos avanços das técnicas cirúrgicas, hoje realizadas principalmente por via videolaparoscópica, esses procedimentos podem levar a eventos adversos, como formação de fístulas, distúrbios nutricionais e até embolia pulmonar.

Por fim, após nossas pesquisas, notamos que os estudos apresentam resultados escassos em relação ao perfil epidemiológico adequado dos pacientes diabéticos que podem ser candidatos à cirurgia metabólica. Dessa forma, é necessário intensificar os estudos a fim de se distinguir qual a população de pacientes pode ser submetida ao procedimento.

CONCLUSÃO

A prevalência do DM2 aumenta exponencialmente em todo o mundo, prevendo-se que o número de indivíduos com essa patologia cresça para mais de meio milhão em 2035. Apesar dessa situação, torna-se de extrema importância a busca por novas formas de se obter o controle e remissão da doença.

Já foi comprovado que a cirurgia metabólica apresenta efeitos benéficos e consistentes que agem no metabolismo da glicose, promovendo, dessa forma, controle e até remissão do DM2. Esse procedimento, atuando diretamente no eixo enteroendócrino, aumentando substâncias, como PYY, GLP-1, IL-22, e diminuindo outras, como grelina e citocinas pró-inflamatórias, permite controle dos índices glicêmicos

e do hormônio insulina pós-operatório. Viu-se também que as técnicas com resultados mais bem-sucedidos são Sleeve Gástrico e o Bypass em Y de Roux, com ótimos resultados a longo prazo.

Em vista disso, concluímos que são necessários mais estudos em relação ao perfil epidemiológico dos pacientes diabéticos, devido aos escassos resultados em relação à realização desse procedimento em indivíduos com IMC menores e falha terapêutica. Apesar disso, consumamos que a cirurgia metabólica é uma excelente opção de tratamento para o DM2, permitindo resultados instantâneos e duradouros.

REFERÊNCIAS

1. Dong Z, Islam SMS, Yu AM, et al. Laparoscopic metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in Asia: a scoping review and evidence-based analysis. *BMC Surg*. 2018;18(1):73. Published 2018 Sep 17. doi:10.1186/s12893-018-0406-3
2. Lee PC, Tan HC, Pasupathy S, et al. Effectiveness of bariatric surgery in diabetes prevention in high-risk Asian individuals. *Singapore Med J*. 2018;59(9):472–475. doi:10.11622/smedj.2018110
3. Akcay MN, Karadeniz E, Ahiskalioglu A. Bariatric/Metabolic Surgery in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Eurasian J Med*. 2019;51(1):85–89. doi:10.5152/eurasianjmed.2018.18298
4. Abouzeid, Tarek Abouzeid Osman, Ahmed Adel Ain Shoka, and Karim Sabry Abd elsamee Atia. "From diabetes remedy to diabetes remission; could single-anastomosis gastric bypass be a safe bridge to reach target in non-obese patients?" *Asian journal of surgery* 42.1 (2019): 307-313
5. Schauer PR, nem Hanipah Z, Rubino F. Metabolic surgery for treating type 2 diabetes mellitus: Now supported by the world's leading diabetes organizations. *Cleve Clin J Med*. 2017 jul; 84 (7 Sppl 1): S47-S56. doi: 10.3949 / ccjm.84.s1.06
6. Guida C, Stephen SD, Watson M, et al. PYY plays a key role in the resolution of diabetes following bariatric surgery in humans. *EBioMedicine*. 2019;40:67–76. doi:10.1016/j.ebiom.2018.12.040
7. Li YX, Fang DH, Liu TX. Laparoscopic sleeve gastrectomy combined with single-anastomosis duodenal-jejunal bypass in the treatment of type 2 diabetes mellitus of patients with body mass index higher than 27.5kg/m² but lower than 32.5kg/m². *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11537. doi:10.1097/MD.00000000000011537
8. Gribble FM, Meek CL, Reimann F. Targeted intestinal delivery of incretin secretagogues-towards new diabetes and obesity therapies. *Peptides*. 2018;100:68–74. doi:10.1016/j.peptides.2017.11.008
9. Chen X, Kong X. Diabetes remission and relapse after metabolic surgery. *J Diabetes Investig*. 2018;9(6):1237–1238. doi:10.1111/jdi.12871
10. Holst JJ, Madsbad S, Bojsen-Møller KN, et al. Mechanisms in bariatric surgery: Gut hormones, diabetes resolution, and weight loss. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(5):708–714. doi:10.1016/j.soard.2018.03.003
11. Pop LM, Mari A, Zhao TJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass compared with equivalent

diet restriction: Mechanistic insights into diabetes remission. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(7):1710–1721. doi:10.1111/dom.13287

12. Coelho D, Godoy EP, Marreiros I, et al. DIABETES REMISSION RATE IN DIFFERENT BMI GRADES FOLLOWING ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(1):e1343. Published 2018 Mar 1. doi:10.1590/0102-672020180001e1343

13. Simonson DC, Halperin F, Foster K, Vernon A, Goldfine AB. Clinical and Patient-Centered Outcomes in Obese Patients With Type 2 Diabetes 3 Years After Randomization to Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Management: The SLIMM-T2D Study. *Diabetes Care.* 2018;41(4):670–679. doi:10.2337/dc17-0487

14. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, et al. Microvascular Outcomes in Patients With Diabetes After Bariatric Surgery Versus Usual Care: A Matched Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(5):300–310. doi:10.7326/M17-2383

15. Peck BCE, Seeley RJ. How does 'metabolic surgery' work its magic? New evidence for gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(2):81–86. doi:10.1097/MED.0000000000000392

ATRESIA DE VIAS BILIARES EM NEONATOS

BILI DUCT ATRESIA IN NEONATES

Carolina B. Dahia¹; Guilherme A. de B. C. de Alencar²;

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Portoenterostomia Hepática; Recém Nato

Keywords: Portoenterostomy; Hepatic Infant, Newborn

RESUMO

Introdução: A atresia de vias biliares é uma doença rara, sendo a principal indicação para cirurgia no período neonatal. É definida como a obliteração dos ductos hepáticos em diferentes alturas da árvore biliar. A cirurgia de Kasai é o procedimento de escolha para resolução, muitas vezes momentânea da síndrome colestática. É um procedimento complexo e que possui graves complicações, ameaçadoras da vida, que na maioria das vezes vão necessitar de transplante hepático. **Objetivos:** Discutir e comparar abordagem empregada para o tratamento da afecção, bem como fatores envolvidos no melhor prognóstico. **Método:** Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, onde foram selecionados 18 artigos lidos na íntegra. **Conclusão:** Conclui-se que as diferentes técnicas cirúrgicas empregadas apresentam poucas diferenças em relação ao prognóstico, complicações e necessidade de transplante hepático.

ABSTRACT

Introduction: Biliary atresia is a rare disease although responsible for the majority of surgery in neonates. Defined as a liver ducts obliteration at different levels of the biliary tree. Kasai surgery is, frequently, the procedure of choice for cholestatic syndrome. A complex procedure that has serious, life-threatening complications and can require liver transplantation. **Objectives:** To discuss and compare the approach used to treat this disease and its prognosis. **Methods:** A search was conducted in the PubMed database, where 18 articles that could be read completely were selected. **Conclusion:** The different surgical techniques employed showed few differences regarding prognosis, complications and need for liver transplantation

INTRODUÇÃO

A atresia de vias biliares (AVB) é uma doença rara que acomete crianças

¹ Acadêmico do curso de graduação de Medicina do Unifeso

² Docente do curso de graduação de Medicina do Unifeso

principalmente nas primeiras semanas de vida, onde há ausência ou obliteração dos ductos hepáticos, sendo considerada uma colangiopatia obliterante¹. A atresia biliar é um defeito congênito raro, com prevalência de 0,5 a 0,8 por 10.000 nascimentos em países desenvolvidos². São classificados em tipos, dentre eles a mais frequente é a que ocorre a completa obliteração do ducto biliar extra hepático³.

A sua etiopatogenia ainda não foi elucidada, porém acredita-se que fatores inflamatórios, autoimunidade, morfologia hepática, associada a epigenética são discutidos para o seu surgimento⁴. Dentre eles a infecção viral desencadeando uma resposta autoimune como patogênese parece ganhar maior atenção⁵. Há surgimento de inflamação progressiva que leva a fibrose e obliteração dos ductos hepáticos que culminam em cirrose⁶.

Laboratorialmente cursa com aumento dos níveis da bilirrubina total, às custas da fração direta, fração conjugada, e sua sintomatologia é caracterizada pela persistência da icterícia além do período neonatal, fezes pálidas e urina escura⁷. O exame ultrassonográfico é realizado rotineiramente como diagnóstico auxiliar e é essencial para a diferenciação entre BA e outras doenças hepáticas colestáticas⁸. A colangiorressonância intraoperatória é realizada, onde não é possível ser visualizada a árvore biliar devido a obliteração da mesma⁴.

Embora com os avanços da ciência a principal terapia para AVB é cirúrgica, sendo ela a portoenterostomia, conhecida como cirurgia de kasai. É a cirurgia mais realizada nos neonatos⁴. Sem a realização da mesma há uma rápida progressão para cirrose hepática, necessitando de transplante hepático de urgência⁹. Infecções e cirrose são as principais complicações desse procedimento^{3,4,8}. Porém, outras complicações como hepáticas osteodistrofia, síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar também são observadas¹⁰.

Os resultados deste procedimento dependem do tempo de cirurgia, fluxo biliar alcançado na porta hepática e status de fígado no momento da cirurgia¹¹.

O bom prognóstico dos pacientes esta relacionada a rápida diminuição da bilirrubina total e direta pós o procedimento, sendo a análise juntamente com os níveis dos marcadores hepáticos um preditor importante para avaliação da necessidade de transplante. Porém uma grande maioria dos pacientes necessitam de transplante hepático em 5 anos com o fígado nativo⁸. Os bebês que recebem o KP antes de 30 a 45 dias de vida^{4,6} têm as melhores chances de atrasar ou evitar a necessidade de transplante de fígado¹².

A terapêutica pós-operatória parece influencia diretamente no bom prognóstico, que é avaliado através dos níveis de icterícia. É de costume ser administrado antibioticoterapia, glicocorticoides e ácido ursodeoxicólico^{9,13}.

OBJETIVOS

Objetivo primário: o presente visa discutir a terapeutica empregada para o tratamento da atresia e vias biliares em neonatos.

Objetivo secundário: debater dentro da tematica em questão fatores que influenciam diretamente o prognóstico e a necessidade de realização de transplante hepático.

MÉTODO

Pesquisas eletrônicas foram feitas na base de dados PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*). Ao buscar na base de dados citada acima, utilizando os seguintes descritores: *Portoenterostomy*, *Hepatic* e *newborn, infant*, foi encontrado um total de 232 artigos.

Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema abordado: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) idioma em inglês e (V) ter sido publicado nos últimos 5 anos. Ao final dessa busca restaram 63 artigos.

Após aplicação dos filtros, os títulos foram lidos e neles buscados maior proximidade com o tema. Desses, foram lidos os resumos de maior proximidade com a temática. No final da busca foram selecionados 17 artigos que foram lidos na íntegra.

DISCUSSÃO

A atresia de vias biliares é uma doença rara, que acomete principalmente neonatos, com uma leve predominância do sexo feminino. Esses pacientes costumam apresentar icterícia colestática, associada a acolia fecal e colúria¹. Essa doença é considerada complexa do ponto de vista etiopatogênico. Acredita-se em uma interação entre fatores ambientais e predisposição genética do indivíduo. O aspecto genético estaria associado à resposta imunológica exacerbada devido a não regulação correta por microRNA à infecções virais, desencadeando assim um quadro inflamatório de fibrose progressiva².

A AVB é classificada quanto a localização da obstrução. O tipo I envolve a obstrução do ducto biliar comum, caracterizada com permeabilidade luminal até o ducto biliar comum, e é responsável por aproximadamente 5% dos casos. Tipo II, caracterizado

com perviedade ao nível de ducto hepático comum e responde por aproximadamente 2% dos casos. Em ambos tipos, há alguma preservação dos ductos intra-hepáticos. Finalmente, o tipo III envolve obstrução ao nível da porta hepática, que é responsável por mais de 90% dos casos e é caracterizado pela obliteração dos ductos biliar comum, cístico e hepático comum, sem ductos para anastomoses no hilo hepático¹⁴.

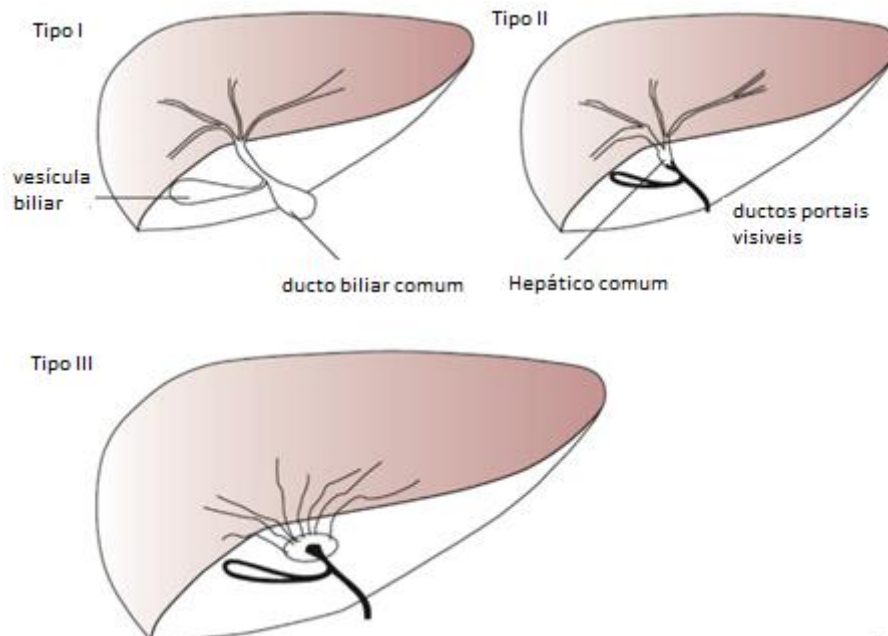


Figura 1- Demonstração dos tipos de atresia das vias biliares Tipo I: atresia do ducto biliar comum com ductos proximais pervios Tipo II: atresia envolvendo o ducto hepático mas, com ductos proximais pervios. Tipo III: atresia envolvendo os ductos hepáticos direito e esquerdo do hilo hepático. Fonte: Biliary Atresia Epidemiology, Genetics, Clinical Update, and Public Health Perspective.

O diagnóstico da AVB é difícil de ser realizado de maneira precoce, além do que, a partir do surgimento dos sintomas até a visita aos cuidados primários pode deteriorar as condições hepática¹². O exame ultrassonográfico é realizado rotineiramente para auxílio diagnóstico e essencial para diferenciar obliteração das vias biliares de outras doenças colestáticas. Nele pode ser visualizado o cordão triangular, altamente sugestivo de atresia, com pequeno índice de falso negativo⁸.

Apesar do reconhecimento precoce de recém-nascidos colestáticos, o atraso relacionado a protocolos de diagnóstico ou problemas logísticos também podem lentificar desnecessariamente os cuidados cirúrgicos primários. As diretrizes européias e norte-americanas recomendam de fato o uso de biópsia hepática para avaliação, principalmente devido à sua alta especificidade para AVB¹⁵.

A utilidade dessas biópsias iniciais tem sido controversa. Por um lado, as diretrizes atuais alertam contra biópsias precoces, devido a resultados potencialmente falso-negativos em momentos iniciais da doença, sem que tenha ocorrido a sua progressão. Curiosamente, relatos que citam, em particular uma criança com AVB que

teve uma biópsia normal com três semanas de vida. No entanto, o mesmo bebê também realizou biópsias que deram resultados normais às cinco e nove semanas de vida, enfatizando a possibilidade de resultados falso-negativo¹².

O único tratamento eficaz para a AVB é a hepato-portoenterostomia (HPE) originalmente descrita por Morio Kasai. Esta operação envolve a excisão do remanescente ducto biliar extra-hepático com uma alta dissecação da placa porta, a fim de maximizar a exposição dos ductos biliares residuais, estendida até a borda da bifurcação da veia porta, de acordo com os princípios descritos¹⁶. A drenagem da bile é restabelecida ressecção por uma reconstrução biliar de 40-50 cm em Y-de-Roux¹. No geral, o Kasai aberta é o procedimento padrão e está associado à depuração da icterícia em 47 a 65% dos bebês, e a drenagem biliar bem-sucedida se manifesta no cor das fezes geralmente na primeira semana pós-operatória¹⁶.



Figura 2 – Resultado final da cirurgia de Kasai. Observe a volta que o jejuno em Y-de-Roux, drenando a veia porta que foi seccionada. Fonte: Current management of biliary atresia based on 35 years of experience at a single center.

A técnica operatória envolvida na criação da portoenterostomia (PE) em Y-de-Roux variou conforme cirurgiões e os fatores orgânicos do paciente, descrevendo criação de alças retrocólicas com variação de 20 a 50 cm¹⁷. Visando a melhoria de complicações, um estudo analisa comparativamente uma variação da técnica de Kasai que elimina mobilização e externalização do fígado e limitando o tamanho da a incisão abdominal para 4 cm no total. Junto as alterações acima, um afastador fixo para exposição clara no hilo hepatico, o resultado deste estudo atual mostra: 1) Fígado nativo equivalente e sobrevida global em pacientes submetidos a cirurgia tradicional ou o

procedimento modificado descrito aqui; 2) Tempos equivalentes ao transplante de fígado em pacientes submetidos ao PE tradicional ou ao PE modificado. As modificações descritas no PE parecem produzir resultados equivalentes quando comparadas ao procedimento tradicional de PE e se comparam bem com os resultados publicados na literatura. É possível que o procedimento descrito aqui resulte em procedimentos de transplante de fígado com menos cicatrizes e tecnicamente mais fáceis¹⁸.

Esse mesmo estudo demonstrou através do método sobrevivência de Kaplan-Meier mostram que a duração do fígado natural e a sobrevida global não foram afetadas pela modificação do KPE. Fígado nativo de dois anos sobrevivência e sobrevida global também não foram afetados pela modificação do KPE¹⁸.

Considerando uma lesão mínima em cirurgias pediátricas, outra modalidade terapêutica tem sido estudada. Em um número crescente de procedimentos pediátricos está sendo realizado laparoscópicamente (Lap). Diversos pacientes pediátricos recebem benefícios, incluindo uma cicatriz operatória menor, recuperação mais rápida e menos dor, após a introdução de uma modalidade cirúrgica minimamente invasiva. Esse estudo em particular, aponta que a Lap - Kasai tem várias vantagens postuladas sobre o procedimento aberto. Durante Lap-Kasai, as ampliações produzidas pela ótica, permitindo que mais dutos microbilíares sejam identificados no remanescente biliar do que a olho nu. Além disso, a atresia biliar ocasionalmente requer procedimentos abdominais repetidos, como revisão ou transplante de fígado. A gravidade reduzida após Lap - Kasai pode levar a uma diminuição dos riscos cirúrgicos durante procedimentos subsequentes¹⁹.

Um outro estudo realizou uma comparação entre as técnicas, cirurgia aberta e por via laparoscópica, desenvolvidas no seu hospital escola. Embora seus resultados sejam em curto prazo, foi possível fazer uma análise, que enquanto a cirurgia de Kasai leva em média 188min, quanto que a por Lap - Kasai leva em média 233 min, podendo chegar a 420min. A taxa de conversão, 16,7% e o tempo em que é realizado o pneumoperitônio são pontos que desfavorecem a cirurgia videolaparoscópica. A sobrevida do fígado natural foi igual para as duas técnicas, não revelando nesse ponto superioridade entre as técnicas⁴.

Em contrapartida a perda média de sangue foi significativamente menor no grupo Lap - Kasai em comparação com o grupo da cirurgia aberta, e o número de pacientes que necessitaram de transfusão de sangue no período perioperatório foi menor no grupo Lap - Kasai. O tempo para retomar a dieta oral, o tempo para drenar a remoção e a

duração do uso de analgésico no pós-operatório foram significativamente menores no grupo que realizou videolaparoscopia. Ainda há mais um ponto que favorece o procedimento minimamente invasivo, as taxas de depuração da icterícia pós-operatório foram menores¹⁹.

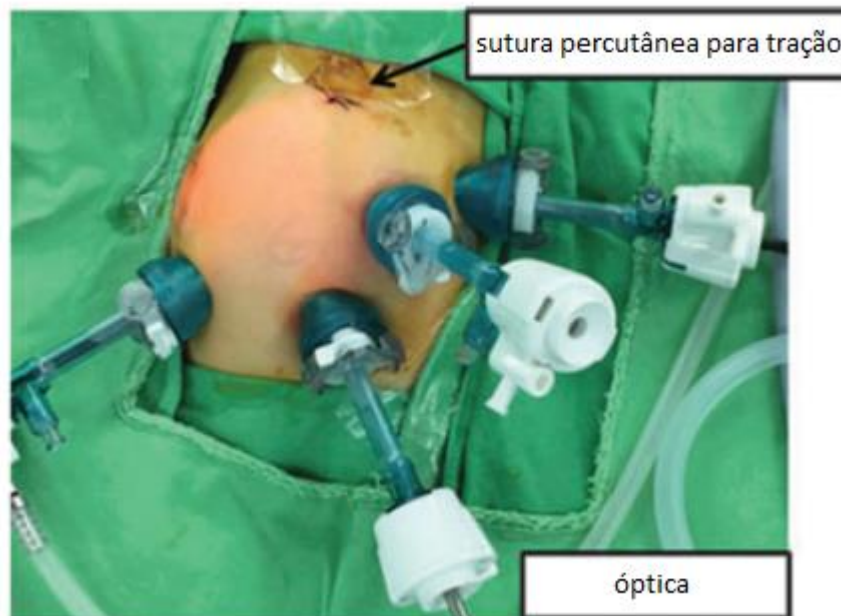


Figura 3 – Foto durante procedimento laparoscópico, demonstrando posicionamento dos trocar. Fonte: *Reconsideration of Laparoscopic Kasai Operation for Biliary Atresia*.

Se a operação da Kasai não for bem-sucedida, ou seja, se nenhuma restauração do fluxo biliar for alcançada e surgir cirrose biliar avançada, cursando com ascite, mesmo que a icterícia tenha diminuído, o transplante de hepático (TH) é indicado. A maioria dos TH é realizada no primeiro ou segundo ano de vida para AVB. As fontes de um enxerto de fígado podem ser doadores cadáveres ou doadores vivos. A depuração pós-operatória de icterícia é um forte indicador de sucesso para o Kasai HPE e, portanto, determinante do tempo em que TH será necessário¹¹.

A colangite ascendente é uma complicação pós-operatória relativamente frequente que resulta em morbimortalidade. Um canal desvio e uso de esteróides podem ajudar a combater a colangite. Deve-se ter atenção na formação de estomas para combater a colangite na presença de insuficiência hepática, pois podem sangrar na presença de hipertensão portal¹¹. Colangite, a complicação mais comum nos primeiros anos após a operação da Kasai, foi relatado como ocorrendo em 30-60% das crianças com AVB, e também é encontrado em um número considerável de sobreviventes adultos com seus fígados naturais¹⁰.

A atresia das vias biliar é uma doença devastadora e tem impacto sobre os pacientes e suas famílias. A longo prazo as complicações são prevalentes entre aqueles

que sobrevivem com seus fígados naturais. Estes vão desde pequenos problemas como anormalidades bioquímicas na função hepática até risco de vida condições como hipertensão portal e sangramento por varizes. Algumas complicações menos comumente notadas, como osteodistrofia, síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar têm prevalência variável relatada em literatura¹¹. O transplante de fígado continua sendo o único tratamento curativo para essa condição¹⁰.

Mesmo sendo a modalidade curativa adotada, há estudos que mencionam a necessidade de reoperação após complicações da portoenterostomia questionando assim a necessidade de ela ser realizada antes de tomada a decisão para realização de transplante hepático⁶.

O tratamento com glicocorticoides adjuvantes ao PE pode melhorar a taxa de depuração de curto prazo (≤ 1 ano) da icterícia, mas sem efeitos significativos na taxa de depuração de longo prazo (≥ 2 anos) da icterícia e na taxa de sobrevivência hepática nativa. Estudos sobre doses e duração de esteróides e estudos de acompanhamento a longo prazo são necessários para determinar os seus reais benefícios⁹.

Em um estudo que incluiu 530 pacientes com AVB com menos de 90 dias em média, mostrou que após a portoenterostomia por Kasai, a terapia com glicocorticoides adjuvantes em combinação com o ácido ursodesoxicólico (AUDC) pode melhorar significativamente a depuração pós-operatória da icterícia. No entanto, isso pode não afetar favoravelmente a taxa de incidência de colangite nesses pacientes. O glicocorticoide demonstrou suprimir a resposta inflamatória, que é um fator chave na patogênese de alguns casos de AVB. A expressão de transportadores de ácido biliar ileal foi aumentada pelos glicocorticoides e resultou em aumento da recirculação entero-hepática juntamente com a supressão da síntese real de ácido biliar, devido à inibição de enzimas de controle da taxa¹³.

A diminuição eficaz e da icterícia, por exemplo, livre da mesma nos primeiros 3 meses após a cirurgia de Kasai, reconhecido como um importante preditor de bom resultado clínico. O efeito benéfico adjuvante da terapia com esteróides após KPE na icterícia no primeiro ano de pós-operatório foi observado neste estudo. Porém também foi notado que a não houve melhora no resultado final, tornando pacientes indicados para receber um transplante hepático em até 2 anos de acompanhamento⁹. Enquanto outro estudo apontou que o desaparecimento da icterícia dentro de 30 dias, demonstrou aumentar a longevidade do fígado natural, não sendo necessário de transplante hepático²⁰.

Os fatores prognósticos permanecem em ampla discussão. Embora a depuração da icterícia e a idade que é realizada a PE sejam mais amplamente aceitas como fatores prognósticos confiáveis, outros fatores como colangite pós-operatória, níveis séricos de transaminase e aparência histológica da amostra porta ainda são controversos. O estudo avaliado demonstra que apenas a depuração da icterícia apresentou correlação significativa com o resultado no tempo de sobrevivência com fígado natural. Há relato que a depuração da icterícia aos 3 meses pós-operatório correlacionou-se fortemente com bom resultado aos 2 anos, enquanto bilirrubina > 6 mg/dL aos 3 meses após o procedimento previu prognóstico reservado. Todos os pacientes que atingiram a depuração da icterícia não necessitaram de transplante de fígado nos 2 anos seguintes²¹.

CONCLUSÃO

Tendo em vista os objetivos que orientaram o presente trabalho, fazer uma revisão sobre os mais recentes artigos sobre os aspectos terapêuticos envolvidos na atresia de vias biliares bem como implicação nos fatores prognósticos, é complexo definir a melhor abordagem devido à impossibilidade de comparar técnicas utilizadas por cirurgias diferentes, o que limita a sua fidelidade.

Em relação à técnica empregada, as variações na modalidade cirúrgica, o procedimento de Kasai, o Kasai modificado e aquele realizado por via laparoscópica, não interferem significativamente na morbimortalidade. Porém, a quantidade de cirurgias que não foram realizadas no modo tradicional ainda é muito pequena.

Em relação à técnica, a por via laparoscópica possui o benefício caso haja necessidade de uma nova abordagem cirúrgica, já que a mesma causaria menos cicatrizes durante o procedimento.

Por se tratar de uma doença rara, a confirmação diagnóstica não ocorre de maneira rápida, o que no fim interfere no prognóstico, baseado no fato que a doença é iniciada por fatores inflamatórios e ação dos mesmos nas vias biliares. Deste modo a duração do tempo que eles estão ativos prejudica a fisiologia e estrutura física hepática, que vai interferir no organismo como um todo. Deste modo prejudicando a preparação pré-operatória e recuperação deste fígado após esta complexa cirurgia.

Quanto ao prognóstico é ponto em comum com todos os estudos que o decaimento precoce dos níveis séricos de bilirrubina correlacionado como a diminuição da icterícia. Não foi avaliado nos estudos a correlação da técnica cirúrgica empregada com o decaimento dos níveis de bilirrubina sérica, apenas a correlação com a necessidade de transplante.

As variações da sobrevida do fígado nativo em cinco anos são consideradas insignificantes quando comparadas as técnicas cirúrgicas. A colangite é a principal complicação e a que gera mais prejuízo ao organismo do recém-nascido. Deste modo é a principal responsável pela necessidade de transplante hepático, que acontece principalmente nos primeiros 2 anos após a cirurgia terapêutica.

Com base na sua etiopatogenia, que revela ser por uma resposta inflamatória anômala as vias biliares, o uso de antiinflamatórios esteroidais no pós-operatório tem influência sobre a taxa de depuração da bilirrubina direta. O que está intimamente ligado ao prognóstico.

Deste modo, conclui-se que as variações de técnica pouco influenciam no prognóstico e evolução do paciente, no entanto ainda há poucos estudos avaliando esse aspecto, já que os mesmos começaram a ser realizado recentemente, não dando tempo de fazer estudos retrospectivos com correta avaliação.

REFERÊNCIAS

1. Andrade W, Silva M, Tannuri A, Santos M, Gibelli N, Tannuri U. Current management of biliary atresia based on 35 years of experience at a single center. *Clinics*. 2018 jul; 73:1-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e289>.
2. Sanchez-Valle A, Kassira N, Varela V, Radu SC, Paidas C, Kirby RS. Biliary Atresia. *Advances In Pediatrics*. 2017 ago; 64(1): 285-305. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yapd.2017.03.012>.
3. Hery G, Gonzales E, Bernard O, Fouquet V, Gauthier F, Branchereau S. Hepatic Portocholecystostomy. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*. 2017 out; 65(4): 375-379. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001685>
4. Li Y, Xiang B, Wu Y, Wang C, Wang Q, Zhao Y et al. Medium-term Outcome of Laparoscopic Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia With 49 Cases. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*. 2018 jun; 66(6): 857-860. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001934>.
5. Sun X, Diao M, Wu X, Cheng W, Ye M, Li L. A prospective study comparing laparoscopic and conventional Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia. *Journal Of Pediatric Surgery*. 2016 mar; 51(3): 374-378. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.045>.
6. Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Komatsu S, Yoshida H. Significance and indications for reoperative portoenterostomy in biliary atresia in light of long-term outcome. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*. 2018 abr; 25(5): 275-280. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.548>.
7. Durkin N, Davenport M. Centralization of Pediatric Surgical Procedures in the United Kingdom. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2017 set; 27(05): 416-421. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1607058>.
8. Sun S, Zheng S, Lu X, Chen G, Ma Y, Chen L et al. Clinical and pathological features of patients with biliary atresia who survived for more than 5 years with native

- liver. *Pediatric Surgery International*. 2018 fev; 34(4): 381-386. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-018-4231-7>.
9. Zhang MZ, Xun PC, He K, Cai W. Adjuvant steroid treatment following Kasai portoenterostomy and clinical outcomes of biliary atresia patients: an updated meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2016 out; 13(1): 20-26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-016-0052-8>.
10. Wong K, Wong C. A review of long-term outcome and quality of life of patients after Kasai operation surviving with native livers. *Pediatric Surgery International*. 2017 set; 33(12):1283-1287. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-017-4158-4>.
11. Sharma S, Gupta D. Surgical modifications, additions, and alternatives to Kasai hepato-portoenterostomy to improve the outcome in biliary atresia. *Pediatric Surgery International*. 2017 out; 33(12): 1275-1282. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-017-4162-8>.
12. Harpavat S, Lupo PJ, Liwanag L, Hollier J, Brandt ML, Finegold MJ et al. Factors Influencing Time-to-diagnosis of Biliary Atresia. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*. 2018 jun. 66(6): 850-856. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001887>.
13. Qiu JL, Shao My, Xie WF, Li Y, Yang HD, Niu MM et al. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure. *Medicine*. 2018 ago; 97(35): 1-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000012005>.
14. Chiang LW, Lee CY, Krishnaswamy G, Nah S, Kader A, Ong C et al. Seventeen years of Kasai portoenterostomy for biliary atresia in a single Southeast Asian paediatric centre. *Journal of Paediatrics And Child Health*. 2016 nov. 53(4): 412-415. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.13379>.
15. Pakarinen MP, Johansen LS, Svensson JF, Bjornland K, Gatzinsky V, Stenstrom P et al. Outcomes of biliary atresia in the Nordic countries – a multicenter study of 158 patients during 2005–2016. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018 ago; 53(8): 1509-1515. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.048>.
16. Zagory JA, Nguyen MV, Wang KS. Recent advances in the pathogenesis and management of biliary atresia. *Current Opinion In Pediatrics*. 2015 jun; 27(3):389-394. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000214>.
17. Satgg H, Cameron BH, Ahmed N, Butler A, Jimenez-Rivera C, Yanchar NL. Variability of diagnostic approach, surgical technique, and medical management for children with biliary atresia in Canada — Is it time for standardization? *Journal Of Pediatric Surgery*. 2017 maio; 52 (5): 802-806. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.01.041>.
18. Park CJ, Armenia SJ, Keung CH, Compton JT, Cowles RA. Surgical modifications of the Kasai hepatoportoenterostomy minimize invasiveness without compromising short- and medium-term outcomes. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019 mar; 54(3): 537-542. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.06.028>.
19. Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *Journal Of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*. 2019 jan; 26(1):43-50. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.594>.
20. Nakajima H, Koga H, Okawada M, Nakamura H, Lane GJ, Yamataka A. Does time

taken to achieve jaundice-clearance influence survival of the native liver in post-Kasai biliary atresia? *World Journal of Pediatrics*. 2018 mar; 14(2): 191-196. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-018-0139-5>.

21. Huang SY, Yeh CM, Chen HC, Chou CM. Reconsideration of Laparoscopic Kasai Operation for Biliary Atresia. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018 fev; 28(2): 229-234. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/lap.2017.0535>.

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO

TREATMENT OF POSTPARTUM DEPRESSION

Gabriel R. da Costa¹, Marcos J. R. Argolo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Depressão, Pós-Parto, Psicofarmacologia
Keywords: Depression, Postpartum, Psychopharmacology

RESUMO

Introdução: A ocorrência de um episódio depressivo maior no período pós-parto caracteriza a depressão pós-parto. Esta condição clínica é prevalente - afeta cerca de 10 a 15% das mulheres. Os primeiros dias do pós-parto, é o período de maior incidência, porém, esses números são confusos quando se tenta estabelecer diferenças entre Tristeza Materna (Maternity Blues), Depressão Pós-Parto e recorrência de Transtornos Bipolar no puerpério. Diretrizes atuais de tratamento da depressão não se aplicam a mulheres com DPP que estejam amamentando. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre o tratamento da depressão pós-parto e sua relação com a amamentação. **Métodos:** Foram elegidos 15 artigos, de 5019, como Scielo, Pubmed e Lilacs das bases de dados nacionais e internacionais. **Discussão:** Reconhecida como um importante problema de saúde, a depressão pós-parto afeta tanto a saúde da mãe, quanto o desenvolvimento do seu filho. O pós-parto é um período marcado por alterações hormonais, mudanças no carácter social, na organização familiar e na identidade feminina. Em questão do aleitamento materno, estudos apontam uma associação da aparição de sintomas depressivos no período puerperal com o desmame precoce (antes do término dos seis primeiros meses exclusivos de aleitamento) apresentado pela mãe. Sobre os fármacos disponíveis, todos antidepressivos usados foram detectados no leite materno, em quantidades diferentes a depender do mecanismo de ação do medicamento. **Considerações finais:** Ao longo desse trabalho, perante ao que foi escrito, podemos concluir que o quadro depressivo no período pós-parto é bastante frequente mesmo que, muitas vezes, sub-diagnosticado.

ABSTRACT

Introduction: The occurrence of a major depressive episode in the postpartum period characterizes postpartum depression. This clinical condition is prevalent - affects about

¹ Aluno do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

10 to 15% of women. The first days of postpartum are the period of greatest incidence, but these numbers are confusing when trying to establish differences between Maternity Blues, Postpartum Depression and recurrence of Bipolar Disorders in the puerperium. Current guidelines for the treatment of depression do not apply to women with. **Objective:** To carry out a literature review on the treatment of postpartum depression and its relationship with breastfeeding. **Method:** 15 articles were selected from 5019 such as Scielo, Pubmed and Lilacs from national and international databases. **Discussion:** Recognized as a major health problem, postnatal depression affects both the health of the mother and the development of her child. Postpartum is a period marked by hormonal changes, changes in social character, family organization, and female identity. In the question of breastfeeding, studies indicate an association between the appearance of depressive symptoms in the puerperal period and the early weaning (before the end of the first six months of exclusive breastfeeding) presented by the mother. Of the drugs available, all antidepressants used were detected in breast milk in different amounts depending on the mechanism of action of the drug. **Final considerations:** Throughout this work, before what was written, we can conclude that the depressive picture in the postpartum period is quite frequent even if, often, under-diagnosed.

INTRODUÇÃO

A transição para a maternidade, tem sido colocada como uma transição do desenvolvimento comum à maioria das mulheres, em um determinado ponto do seu ciclo de vida. Nesse momento, ocorrem grandes mudanças e reorganizações. Por mais que seja celebrada, a maternidade também é um estressor psicossocial e pode precipitar a ocorrência ou recorrência de perturbações de saúde mental¹.

A depressão afeta duas vezes mais as mulheres do que homens e é a principal causa de incapacidade entre as mulheres. De um modo geral, os anos reprodutivos (18-44 anos) são períodos de maior vulnerabilidade. No pós-parto, as perturbações de humor são as mais frequentes, onde se inclui a depressão pós-parto¹.

A ocorrência de um episódio depressivo maior (as vezes inclui também a depressão menor) no período pós-parto, que corresponde aos 12 primeiros meses após o nascimento do bebê, caracteriza a depressão pós-parto¹.

Esta condição clínica é prevalente - afeta cerca de 10 a 15% das mulheres – e tem consequências graves para a mãe e também para todo o sistema familiar^{1,2}. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão, está se tornando um dos principais problemas de Saúde Pública do mundo ocidental, na população geral³.

Os primeiros dias do pós-parto, é o período de maior incidência, porém, esses números são confusos quando se tenta estabelecer diferenças entre Tristeza Materna (Maternity Blues), Depressão Pós-Parto e recorrência de Transtornos Bipolares no puerpério².

A literatura demonstra que grande parte dos estudos que falam sobre a interação bebê-mãe deprimida aborda implicações da depressão pós-parto nos primeiros meses após o nascimento da criança, considerando que a maior incidência dos quadros depressivos seja nesse período⁴.

Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) é instrumento de auto-avaliação que rastreia a depressão após a gestação, porém, por mais que seja um instrumento de fácil aplicação e interpretação e pode ser aplicada em níveis de menor complexidade do Sistema Único de Saúde, não é reconhecida pelos profissionais de saúde⁵.

Sabe-se, que algumas mulheres não preenchem os critérios de depressão pós-parto, mas apresentam sintomas de incapacidade funcional que podem ser classificados como transtornos mentais comuns, esses transtornos também provocam alteração do funcionamento habitual do indivíduo. A prevalência de transtornos mentais comuns é de 26,5% em mulheres. A depressão pós-parto por mais que seja frequente é pouco diagnosticada³.

De acordo com os critérios do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders da American Psychiatric Association (DSM-IV - APA), a sintomatologia da depressão pós-parto, geralmente não difere da sintomatologia de episódios de alteração do humor que ocorrem fora do puerpério⁷. Isso tem como justificativa, os fatores de risco mais relevantes, que consistem em depressão anteparto e episódios anteriores de depressão⁷.

Nesse contexto, os profissionais de saúde, principalmente o obstetra, desempenham um papel fundamental na percepção de indícios do aparecimento de depressão pós-parto nas puérperas, a fim de minimizar as consequências para a mãe, o recém-nascido e a família como um todo, mas, para isso, se faz necessário conhecer os sinais e sintomas que permeiam essa doença para que consigam detectar rapidamente o problema e alcançar um tratamento ideal e eficaz⁶.

Sabe-se que o tratamento farmacológico é o mais eficaz para essa situação, no entanto, como a maioria das puérperas iniciam precocemente a amamentação, é possível que grandes quantidades de fármacos antidepressivos passem também para o

bebê. Dessa forma, encontrar um medicamento que apresente a melhor eficácia, tolerabilidade, segurança para mãe e bebê e aceitação, é de suma importância⁷.

OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o tratamento da depressão pós-parto e sua relação com a amamentação.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) com os seguintes descritores: Depressão, Pós-Parto e Psicofarmacologia.

A partir dessas descrições foram encontrados 5019 artigos, em que foram empregados filtros dos mesmos a partir de: (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 – de modo a encaixar nos filtros propostos. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 15 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

DISCUSSÃO

O pós-parto é um período marcado por alterações hormonais, mudanças no carácter social, na organização familiar e na identidade feminina, todo esse contexto somado a fatores de risco podem levar ao aparecimento da depressão pós-parto. Essa doença tem prevalência de 10-20% da população de puérperas (porcentagem a depender do tipo de estudo e os grupos comparados⁸.

Em um estudo incluindo 70 puérperas, em que a idade das mães variou de 15 a 43 anos (média =25,8 anos), houve predomínio da raça branca e apenas 12 delas eram solteiras, apenas uma era alfabetizada e 37 concluíram apenas até o ensino fundamental. Quarenta e três eram donas de casa e entre as 20 que trabalhavam fora e não eram estudantes, eram empregadas domésticas ou tinham empregos em funções pouco qualificadas. Nesse estudo especificamente, não foram observadas associações entre o risco de depressão pós-parto e fatores como idade, cor, escolaridade e renda⁶.

A depressão pós-parto configura-se como um problema de saúde pública, afetando tanto a saúde da mãe, quanto o desenvolvimento do seu filho. Na maioria das vezes os sintomas aparecem nas primeiras quatro semanas após o parto e atingem seu

pico máximo de intensidade nos primeiros seis meses⁸.

Comparando os fatores de risco, temos os fatores obstétricos, fatores sociais e fatores em relação ao casal e suas vontades quanto a gravidez. Destacam-se, a vontade do casal em ter o filho, a preferência materna pelo sexo da criança (desapontamentos), neuroticismo e introversão materna, má qualidade de sono e medo do parto. Destacam-se também os fatores ligados a condições socioeconômicas e grau de escolaridade do casal. Tendo menos importância os fatores obstétricos, como o tipo de parto, o número de consultas pré-natais e medicamentos usados intraparto⁹. Outros fatores de risco incluem eventos de vida estressantes, como: problemas de saúde da criança e dificuldades relacionadas ao retorno ao trabalho⁴.

O neuroticismo é um traço de personalidade associado com maior risco de tristeza pós-parto. Mulheres com altos escores de neuroticismo, com traços neuróticos, são pouco adaptáveis e emocionalmente instáveis, demonstram uma tendência generalizada a sentir emoções negativas. Seus mecanismos adaptativos para enfrentar o estresse são escassos e diante do desafio da maternidade, acabam se tornando depressivas¹⁰.

Com relação ao aleitamento materno, estudos apontam uma associação da aparição de sintomas depressivos no período puerperal após a interrupção da amamentação ou normalmente surgem junto com a mesma. Existem indícios que a depressão pós-parto pode estar associada ao desmame precoce. Não houveram provas concretas que comprovassem a prevenção da depressão pós-parto com o estímulo do aleitamento precoce¹⁰.

Alguns resultados sugerem que a amamentação pode promover uma regulação mais rigorosa da secreção de cortisol basal diurna e que sua estabilidade reduziria o risco de depressão pós-parto, surgindo como um fator protetor¹⁰.

Puérperas depressivas têm pouca confiança em sua capacidade de amamentar e é por isso que acabam sendo menos dispostas para prosseguir com a amamentação, quando comparado com mulheres que não tem a sintomatologia depressiva¹¹.

São investigadas atualmente associações da depressão pós-parto com as alterações de humor pré-menstrual. Estudos relatam que a mulher com sintomas emocionais pré-menstruais antes da gravidez é mais propensa a desenvolver depressão pós-parto².

Além da depressão pós-parto, uma condição mais transitória de alteração de humor no puerpério que deve ser incluída como diagnóstico diferencial é a disforia pós-

parto, que ocorre nos primeiros 10 dias de puerpério. A disforia pós-parto tem como sintomas irritabilidade, choro fácil, cansaço, redução do apetite, leve exaltação e ansiedade. Algumas mulheres que desenvolvem Blues, podem evoluir para depressão pós-parto posteriormente¹².

As psicoses puerperais também entram nos distúrbios de humor que caracterizam o pós-parto. Nesse quadro, as puérperas apresentam sintomas acentuados, em que muitas vezes requerem tratamento intensivo e muitas vezes hospitalização. A incidência de tal agravo é de apenas dois a quatro casos em cada mil partos, ocorrendo entre as duas primeiras semanas após o parto⁴.

Os sintomas de depressão pós-parto podem incluir desânimo persistente, sentimentos de culpa, alterações do sono, ideias suicidas, redução do apetite e da libido, diminuição do nível de funcionamento mental, medo de machucar o filho e presença de ideias obsessivas ou supervalorizadas^{8,13}. De acordo com esses sintomas é possível quantificar o grau de depressão na paciente¹³.

Da 4ª para 5ª edição do DSM houve uma mudança nos critérios diagnósticos de depressão pós-parto. A 4ª edição considerava depressão pós-parto aquela que se iniciava no pós-parto e 5ª edição passou a incluir também os episódios que começavam na gestação ou no pós-parto e que deve preencher os seguintes critérios para episódio depressivo maior¹²:

- a) Cinco ou mais de 9 sintomas (incluindo, no mínimo, um de humor depressivo e perda de interesse o prazer) no mesmo período de 2 semanas. Cada um desses sintomas representa uma mudança do funcionamento prévio, precisando estar presente quase todos os dias:
 - Humor depressivo (subjetivo ou observado), na maior a parte do dia, quase todos os dias.
 - Perda de interesse ou prazer, na maior parte do dia, quase todos os dias.
 - Redução ou aumento no peso ou no apetite. Peso: mudança de 5% em 1 mês.
 - Insônia ou hipersonia.
 - Agitação ou retardo psicomotor.
 - Perda de energia ou fadiga.
 - Sentimento de inutilidade ou culpa,
 - Concentração prejudicada ou indecisão.
 - Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida ou tentativa de

suicídio.

Além disso, os sintomas têm que causar sofrimento significativo ou redução da capacidade, o episódio não pode ser atribuído a uma substância ou outra condição médica, o episódio não pode ser melhor explicado por transtorno psicótico e nunca houve episódio de mania ou hipomania.¹²

Outro instrumento utilizado como diagnóstico é a Escala de depressão pós-natal de Edinburg. Essa escala possui dez questões de múltipla escolha às quais é atribuída uma dada pontuação (0-3), é a forma de rastreio mais utilizada, com um valor psicométrico elevado. Posteriormente, essa pontuação é somada e traduz a sintomatologia da paciente durante a última semana. O questionário aborda tanto os sintomas depressivos, quanto a ansiosos. Um valor maior ou igual a 12 é capaz de identificar as mulheres com maior risco de depressão pós-parto. Tal questionário é aplicado geralmente nas 4 a 6 semanas pós-parto³.

No pós-parto acontecem alterações no ambiente hormonal, com queda de vários hormônios como progesterona, estradiol e cortisol. Alguns autores associam a fisiopatologia da depressão pós-parto a essas mudanças abruptas associadas a pacientes que tem uma sensibilidade biológica individual a elas¹². Essa teoria é chamada de teoria da retirada hormonal, em que a queda dos hormônios características do puerpério podem diminuir a atividade serotoninérgica central e favorecer o desenvolvimento de sintomas de humor em mulheres suscetíveis¹⁴. No entanto, alguns estudos foram realizados focando detectar alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nos meses que sucedem o parto. Pelas diversas metodologias usadas e diferentes resultados apresentados, não se pode concluir nada, mesmo que as pesquisas apontem para tal associação do aumento do cortisol com a depressão pós parto¹².

Para traçarmos planos terapêuticos e almejar um bom prognóstico, não devemos nos afastar dos princípios do tratamento da depressão não puerperal, pois, de fato, tratam se de uma mesma patologia, porém desenvolvida em momentos diferentes da vida¹³.

A partir disso, temos as opções de tratamento. Tais opções que podem ser desde a psicoterapia, passando pela psicofarmacologia e até, em momentos críticos e de alto potencial de extermínio, a eletroconvulsoterapia. Tendo a associação de medicamentos com psicoterapia em quadros leves, e a associação de mais de um medicamento em quadros mais graves¹¹.

O tratamento farmacológico é o meio mais acessível a clínicos que lidam com tais pacientes e apresentam boa resposta funcional⁷. A utilização dos medicamentos psicotrópicos em conjunto com a amamentação é um assunto controverso, pois esses fármacos são liberados no leite materno e questionamentos acerca dos efeitos dos mesmos no desenvolvimento do bebê acabam por levar a mulher a abandonar o aleitamento materno em prol do tratamento¹⁵.

A maioria dos estudos defende o tratamento com antidepressivos e o aleitamento materno em concomitância. Nem todos os antidepressivos foram testados com intuito de avaliar seu impacto na amamentação, no entanto, os ISRS (inibidores seletivos da receptação de serotonina), que atualmente são os mais utilizados, já passaram por testes e foram estudados e analisados¹⁵.

Sobre os fármacos disponíveis, todos antidepressivos usados foram detectados no leite materno, em quantidades diferentes a depender do mecanismo de ação do medicamento. Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina apresentam uma concentração maior no leite quando comparados com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, portanto são preferíveis a sertralina e a paroxetina, quando comparadas a venlafaxina, bupropiona e desvenlafaxina. A fluoxetina e citalopram foram contraindicados, pois foram encontrados em concentrações séricas significativas no sangue de bebês que estavam sendo amamentados¹⁵.

É importante avaliar e monitorar sinais que o bebê pode apresentar como irritabilidade, cólicas e sinais de sedação. Esses sinais podem representar os efeitos do fármaco na circulação do recém-nascido¹⁵. Dois estudos avaliaram o ganho de peso em lactantes expostos a ISRS. Hendrick et al (2003), acompanharam 78 crianças de mães que utilizaram ISRS ou venlafaxina enquanto amamentavam, sendo que 56 destas, haviam tomado o medicamento na gestação. Não houve diferença entre as drogas em relação ao ganho de peso aos 6 meses e depressões maternas mais prolongadas foram preditoras de menor ganho de peso⁷.

Chambers et al (1999) também realizaram um estudo em que 26 filhos de mães que tomaram fluoxetina durante a gestação e a lactação foram comparados a 38 filhos de mães que utilizaram fluoxetina apenas durante a gestação. Aos 6 meses foram avaliados, as crianças de mães que tomaram a fluoxetina durante a amamentação, pesaram em média 392 g a menos. Entretanto, é possível que as mães que utilizaram o medicamento durante a amamentação, tenham tido uma depressão mais severa, confundindo a associação⁷.

Muitas puérperas são relutantes em usar a medicação, pois a maioria delas sentem desejo de amamentar e receio de que os fármacos possam interferir no bem-estar e crescimento do bebê, nesses casos, as alternativas são suporte psicossocial, suporte social e emocional da família e do parceiro⁸.

CONCLUSÃO

Podemos concluir que o quadro depressivo no período pós-parto é bastante frequente mesmo que, muitas vezes, sub-diagnosticado. A puérpera encontra-se numa situação de adaptações contínuas, muitas vezes com diminuição do suporte social e familiar, sendo este um importante fator de risco para a perturbação depressiva.

É obrigatório rastrear e/ou diagnosticar o maior número de casos e prevenir e/ou tratar esta patologia que pode acarretar prejuízos graves tanto para a mãe, quanto para sua família e seu bebê. Filhos de mães deprimidas demonstram menos engajamento na exploração de objetos e menor expressão de afeto positivo

Os quadros depressivos maternos no puerpério e no primeiro ano de vida da criança, apresentam algumas particularidades e apresentam variações quanto à época que surge, sua incidência e a gravidade dos sintomas. Fatores sociais, biológicos, com relação ao parto e história psicológica podem contribuir para a precipitação deste quadro. Em alguns casos, a apresentação é atípica, justamente porque no início a mãe tende a ter cuidados intensivos com o bebê, fazendo com que a angústia e a tristeza sejam minimizadas.

Em muitos casos, os sintomas maternos aparecem de forma sutil, no entanto, as implicações para o binômio mãe-bebê não são menos importantes. Até mesmo as formas mais brandas de depressão materna podem afetar a criança e repercutir em seu desenvolvimento, além de menor sincronia com a mãe, pois a mesma não é tão responsiva ao interagir com o filho devido sua morbidade.

O período antenatal é marcado pela maioria dos fatores de risco para o desenvolvimento de depressão pós-parto, mostrando assim, a importância da história clínica na identificação dos grupos de risco maior. A paciente que já apresentou depressão em algum momento da vida, deve ser considerada como de risco para o desenvolvimento da depressão pós-parto e medidas multidisciplinares devem ser tomadas para evitar o aparecimento da doença.

Mesmo com todas as controvérsias, é possível concluir que o melhor meio terapêutico para essas mães, é a terapia medicamentosa. Hoje em dia, muitas mães não realizam o tratamento adequado pois acabam tendo receio de o fármaco passar para o

sangue do bebê. É necessária orientação do corpo médico e intervenções psicológicas para essas mães, considerando o fato de que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina foram considerados seguros para utilização em puérperas em aleitamento materno.

Por apresentarem melhor perfil em relação a outros antidepressivos em termos de segurança, efeitos colaterais e melhor posologia, a venlafaxina e os ISRS são os preferencialmente utilizados.

Dessa forma, a atuação preventiva e integrada das equipes multiprofissionais deve proporcionar à puérpera o apoio necessário para enfrentar os eventuais episódios de depressão. Possibilitando a prevenção de um contato negativo entre a mãe e o bebê que pode repercutir posteriormente no seu desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Fonseca A, Canavarro MC. Depressão Pós-Parto. Artmed Panamericana. 2017; PROPSICO: Programa de atualização em Psicologia Clínica e da Saúde – Ciclo 1. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/45085>
2. Ballone GJ. Depressão Pós-Parto. 2013; ANO 8 – VOLUME 1, de Estudos em Psicologia.
3. Gonçalves DFR. Depressão Pós-Parto. 2011-02-19; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto FMUP; Master Degree in Medicine. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10216/52156>
4. Schwengber DDS, Piccinini CA. O impacto da depressão pós-parto para a interação mãe-bebê. Estudos de Psicologia: 2003; 8:403-11.
5. Ruschi GEC, Sun SY, Mattar R, Filho AC, Zandonade E, Lima VJ. Aspectos epidemiológicos da depressão pós-parto em amostra brasileira. Revista Psiquiatria. 2007; 27(3): 274-80.
6. Cruz EBZ, Simões GL, Cury AF. Rastreamento da depressão pós-parto em mulheres atendidas pelo Programa de Saúde da Família. Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia. 2005; 27(4): 181-8.
7. Magalhães PVS, Pinheiro RT, Faria AD, Osório CM, Silva RA. Questões críticas para o tratamento farmacológico da depressão pós-parto. 2006; Rev. psiquiatr. clín. 2006, vol.33, n.5, pp.245-8. ISSN 0101-6083. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832006000500004>.
8. Moraes IGS, Pinheiro RT, Silva RZ, Horta BR, Sousa PLR, Faria AD. Prevalência da depressão pós-parto e fatores associados. São Paulo Jan./Feb. 2006; Rev. Saúde Pública vol.40 no.1. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000100011>
9. Maliszewska K, Świątkowska-Freund M, Bidzan M, Preis K. Relacionamento, apoio social e personalidade como determinantes psicossociais do risco de depressão pós-parto. Ginekol Pol. 2016; 87(6): 442-7.
10. Figueiredo B, Dias CC, Brandão SS, Canário C, Costa RN. Amamentação e depressão pós-parto: revisão do estado de arte. Jornal de Pediatria. 2013; 89(4): 332-8.

11. Silva CSS, Lima MC, Andrade LASS, Oliveira JS, Monteiro JS, Lima NMS, Santos RMAB, Lira PIC. Associação entre a depressão pós-parto e a prática do aleitamento materno exclusivo nos três primeiros meses de vida. *Jornal de Pediatria*:2017; 93(4): 356-64.
12. Leal CG, Rezende MG, Corsi-Zuelli FMG, Castro M, Del-Bem CM. O funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) em estados depressivos no pós-parto: uma revisão sistemática. *Revista Especialista de Endocrinologia e Metabolismo*. 2017; 12(5).
13. Rio Grande do Sul. Núcleo de Telessaúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Como tratar a depressão pós-parto? 2018. Disponível em: aps.bvs.br/aps/como-tratar-a-depressao-pos-parto/. Acesso em: 14 nov. 2018.
14. Zinga D, Phillips S, Born L. Depressão pós-paro: sabemos os riscos, mas podemos preveni-la? *Rev Bras Psiquiatr*. 2005; 27(2): 56-64.
15. Lima EO, Lima CMS, Alves JA, Dantas YLS, Moraes ICO. Uso de antidepressivos durante a amamentação; Maio 2018; Mostra Científica da Farmácia; v. 4, n. 2 (2018).

TROMBÓLISE INTRA-ARTERIAL NO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

INTRA-ARTERIAL THROMBOLYSIS IN ISCHEMIC VASCULAR ACCIDENT

Jaqueline L. Jacomini¹; Andreia S. S. Moreira².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Acidente vascular encefálico; Terapia Trombolítica; tPA.

Keywords: Stroke; Thrombolytic Therapy; tPA.

RESUMO

Introdução: O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das doenças vasculares encefálicas mais frequentes e constitui a segunda principal causa de morte no Brasil e no mundo. É importante destacar que o AVE constitui uma emergência médica. Assim sendo, o suporte clínico e o tratamento específico são indispensáveis para um melhor prognóstico. De acordo com a causa, pode ser dividido em isquêmico e hemorrágico. Dentro do tratamento específico, dispomos da recanalização do vaso ocluído por meio do uso de trombolíticos intravenosos e a trombectomia mecânica (TM). O papel da alteplase intra-arterial (tPA IA) concomitante não foi claramente definido na literatura. O número de avanços médicos nos últimos vinte anos impactou positivamente o prognóstico dos pacientes com AVE isquêmico agudo. Com base em estudos recentes, os pontos positivos e negativos da trombólise intra-arterial serão abordados nesta revisão. **Objetivo:** Apresentar uma revisão da literatura sobre o uso da trombólise intra-arterial no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico, apontando seus benefícios e limitações. **Métodos:** Através da busca nas seguintes bases de dados: PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Scielo foram selecionados 16 artigos e consultados 3 livros-texto para a confecção desta pesquisa. **Resultados:** O tratamento intra-arterial em pacientes com AVE isquêmico agudo por oclusão intracraniana da circulação proximal mostrou-se eficaz e seguro se feito dentro de 6 horas após o início do AVE. Na maioria dos estudos que compararam trombólise intravenosa (IV) com trombólise intra-arterial (IA) não foi evidenciada diferença significativa na taxa de hemorragia sintomática. No entanto, são necessárias investigações mais aprofundadas sobre o uso ideal desse método. Estudos mostraram que em pacientes com AVE

¹ Aluna do Décimo Segundo Período do Curso de Medicina do UNIFESO. jaque.jacomini@outlook.com

² Professora do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO, Centro Universitário Serra dos Órgãos. andreiassm3@hotmail.com

causado por grandes oclusões arteriais, a trombólise IA deve ser considerada como a primeira modalidade de tratamento, em vez da administração de alteplase intravenosa (tPA IV).

ABSTRACT

Background: Stroke is one of the most common vascular diseases and is the second leading cause of death in Brazil and worldwide. Importantly, stroke is a medical emergency. Therefore, clinical support and specific treatment are indispensable for a better prognosis. According to the cause, stroke can be classified into ischemic and hemorrhagic. Among the therapies for ischemic stroke there are the recanalization of the occluded vessel using intravenous thrombolytics and mechanical thrombectomy (MT). The role of concomitant intra-arterial alteplase (IA tPA) is not clearly defined in the literature. The number of medical advances in the last twenty years has positively impacted the prognosis of patients with acute ischemic stroke. Based on recent studies, the strengths and weaknesses of intra-arterial thrombolysis will be addressed in this review. **Objectives:** To present a literature review on the use of intra-arterial thrombolysis in the treatment of ischemic stroke, pointing out benefits and limitations. **Methods:** We conducted a search in the following databases: PubMed, VHL (Virtual Health Library) and SciELO, 16 articles were selected, and 3 textbooks were consulted for this research. **Results:** Intra-arterial treatment in patients with acute ischemic stroke due to intracranial occlusion of the proximal circulation proved to be effective and safe if performed within 6 hours after the start of the symptoms. In most studies comparing intravenous thrombolysis with intra-arterial thrombolysis, no significant difference was found in the rate of symptomatic hemorrhage. However, further investigation is needed on the ideal use of this method. Studies have shown that in patients with stroke caused by major arterial occlusions, intra-arterial thrombolysis should be considered as the first treatment modality, rather than the administration of intravenous alteplase (IV tPA).

INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das doenças vasculares encefálicas mais frequentes e constitui a segunda principal causa de morte no Brasil e no mundo. (1,2) Além disso, é um grande causador de incapacidade. (2,3) Dados epidemiológicos revelaram mais de 795.000 indivíduos afetados e cerca de 130.000 mortes a cada ano nos Estados Unidos. (3) Mais de 20% dos sobreviventes de AVE precisarão de cuidados institucionais dentro de 3 meses após o evento. (4) A incidência de AVE aumenta

proporcionalmente à idade, sendo os idosos mais acometidos. (1) Em média, alguém sofre um derrame a cada 45 segundos e alguém morre a cada 3-4 minutos. (4)

Define-se AVE por um déficit neurológico de início súbito e progressivo, geralmente focal, com duração maior que 24 horas, sendo provocado por uma disfunção vascular. (5) Pode ser subdividido, de acordo com a causa, em isquêmico e hemorrágico (2,5) O AVE isquêmico, o subtipo mais comum, é decorrente da interrupção do fluxo sanguíneo, enquanto o AVE hemorrágico ocorre devido a ruptura de aneurismas. (5) Destacam-se como principais fatores de risco para sua ocorrência: hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemias, tabagismo, cardiopatias, uso de anticoncepcionais orais ou uso de cocaína e anfetaminas. (5)

O AVE hemorrágico pode ocorrer por hemorragia intraparenquimatosa (HIP), a qual provém, frequentemente, da hipertensão arterial crônica, e por hemorragia subaracnoidea (HSA) provocada por ruptura de aneurismas saculares intracranianos. (1,5)

No AVE isquêmico, a área de infarto possui danos funcionais e estruturais irreversíveis. (5) No entanto, existe uma região na qual o fluxo sanguíneo, encontra-se diminuído e apesar disso, consegue manter a viabilidade celular, a chamada zona de penumbra. (5) De modo geral, as terapias de revascularização têm como objetivo salvar a penumbra isquêmica, a fim de evitar maior lesão cerebral. (1)

É de extrema importância destacar que o AVE é uma emergência médica. (5) Dessa forma, o suporte clínico e o tratamento específico são indispensáveis para um melhor prognóstico. (5) A terapia aguda no paciente com AVE isquêmico tem como objetivo a desobstrução da artéria ocluída, com o intuito de salvar a maior parte de tecido cerebral com danos ainda reversíveis. (5) Recomenda-se que a conduta inicial siga um padrão estabelecido para que as medidas necessárias sejam instituídas rápida e precocemente, melhorando o prognóstico funcional do doente. (5)

O número de avanços médicos nos últimos vinte anos impactou positivamente o prognóstico dos pacientes com AVE isquêmico agudo. (3) O uso de ativador de plasminogênio tecidual intravenoso (tPA IV) na trombólise foi aprovada pela primeira vez pelo FDA em 1996. (3) Estima-se que 1% a 6% dos pacientes com AVE isquêmico foram tratados com tPA IV nos primeiros anos após a sua aprovação. (3) Essa porcentagem foi pequena devido à estreita janela de tempo de 3 horas recomendada para tratamento, além de receios sobre complicações relacionadas ao seu uso. (3) O uso de tPA IV tornou-se mais amplamente aceito em 2008, quando um estudo controlado randomizado

demonstrou resultados clínicos significativamente melhores em pacientes tratados com menos de 4,5 horas após o início dos sintomas. (3)

Dispositivos mecânicos endovasculares para remoção de trombos tornaram-se amplamente disponíveis em 2005. (3) Tais dispositivos evoluíram em eficácia e segurança ao longo do tempo, como demonstrado por ensaios controlados. (3) O uso de medicamentos intra-arteriais, a trombólise com materiais enzimáticos está sob investigação ativa e pode acabar em resultados semelhantes a aqueles encontrados com dispositivos de remoção de trombos. (3)

A conduta inicial pode ser subdividida em suporte clínico; tratamento específico; prevenção e tratamento de complicações neurológicas; profilaxia secundária; início precoce de reabilitação. (1,5)

O suporte clínico tem como base as medidas de suporte avançado à vida. (5) Garantir ventilação e hidratação adequadas, manter pressão arterial <185/110mmHg, corrigir distúrbios metabólicos, profilaxia de complicações neurológicas (edema, transformação hemorrágica e convulsões) e não neurológicas (infecções, escaras, trombose venosa profunda e embolia pulmonar). (1,5)

Dentro do tratamento específico temos a recanalização do vaso ocluído por meio do uso de trombolíticos intravenosos e a trombectomia mecânica. (5) Para que seja indicado o trombolítico intravenoso é necessário que o tempo de evolução do AVE isquêmico seja menor que 4,5 horas até a infusão do agente. (5) O horário do início dos sintomas deve ser estabelecido precisamente. (6) Caso os sintomas tenham sido observados ao acordar, deve-se considerar o último horário em que o paciente foi observado sem alterações. (6) Além disso, devem ser respeitados os outros critérios de inclusão (Tabela 1) e critérios de exclusão para trombólise intravenosa (Tabela 2).

Quadro 01: Critérios de inclusão para trombólise química.

Critérios de inclusão para trombólise intravenosa
Idade > 18 anos
Diagnóstico clínico de AVE isquêmico
Déficit neurológico de intensidade significativa
Evolução < 4,5 horas antes do início da infusão do trombolítico
Tomografia de crânio sem evidências de hemorragia

Fonte: Martins HS et al. (5)

Quadro 02: Critérios de exclusão para trombólise química.

Critérios de exclusão para trombólise intravenosa
Anticoagulação oral com tempo de protrombina (TP) > 15 segundos (INR > 1,7);
Uso de heparina nas últimas 48 horas com TTPA elevado; Plaquetas < 100.000/mm ³ ;
AVE isquêmico ou TCE grave nos últimos 3 meses;
Punção arterial recente ou punção lombar nos últimos 7 dias;
Persistência de pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou pressão arterial diastólica > 105 mmHg, ou necessidade continuada de medidas agressivas para reduzir a pressão arterial;
Melhora rápida dos sinais neurológicos (completa ou quase completa) antes da trombólise;
Déficits neurológicos leves;
História prévia de hemorragia intracraniana ou de malformação vascular cerebral;
Sangramento interno ativo (exceção: menstruação);
Hemorragia geniturinária ou gastrointestinal nos últimos 21 dias ou história de varizes esofageanas;
IAM nos últimos 3 meses (contra-indicação relativa)

Fonte: Martins HS et al; Manual Ministério da Saúde. (4,5)

Respeitados os critérios de inclusão e exclusão da terapia trombolítica, a infusão do tPA é feita na dose 0,9 mg/kg em sessenta minutos, sendo 10% da dose em *bolus* durante um minuto. (5) Após o procedimento, o paciente deve ser estritamente monitorado por conta do risco de complicações hemorrágicas, lembrando ainda que, não devem ser administrados anticoagulantes ou antiagregantes nas primeiras 24 horas. (5)

A trombectomia mecânica endovascular constitui um método alternativo para casos nos quais os pacientes possuem contra-indicações aos trombolíticos, não atendem aos critérios de inclusão ou ainda, a terapia não foi bem-sucedida. (1) Esta técnica visa remover, mecanicamente, o máximo possível do coágulo. (7) Vários dispositivos foram desenvolvidos com o avanço da tecnologia, e, estudos mostram resultados favoráveis desde o início sendo que dispositivos recentes apresentaram taxas maiores de recanalização se comparados aos dispositivos de primeira geração. (1,7)

A trombólise intra-arterial foi descrita em 1983 e usada como tratamento de AVE isquêmico agudo nos primeiros anos de intervenção neuroendovascular. (7) Após quase 2 décadas sem consenso, o estudo PROACT II (Prolyse no estudo do Tromboembolismo Cerebral Agudo II), foi o primeiro ensaio clínico randomizado no qual a intervenção primária era a trombólise química intra-arterial; no entanto não obteve aprovação do FDA nessa modalidade de tratamento. (7) Anteriormente, com a publicação do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*, muitos acreditavam que a terapia intra-arterial não desempenhava um papel significativo no tratamento eficaz do AVE isquêmico. (7) Apesar dos crescentes esforços em pesquisa do tratamento endovascular

desde o advento da trombectomia mecânica (TM) e a demonstrada eficácia desta modalidade em pacientes selecionados, o papel da alteplase IA concomitante não foi claramente definido na literatura. (7)

O uso de trombolítico no AVE isquêmico sofreu grandes modificações quanto ao tipo, à janela terapêutica, à dose e à duração do tratamento. (8) Tais variáveis foram analisadas em vários trabalhos visando avaliar a segurança, o grau de reperfusão e eficácia. (8)

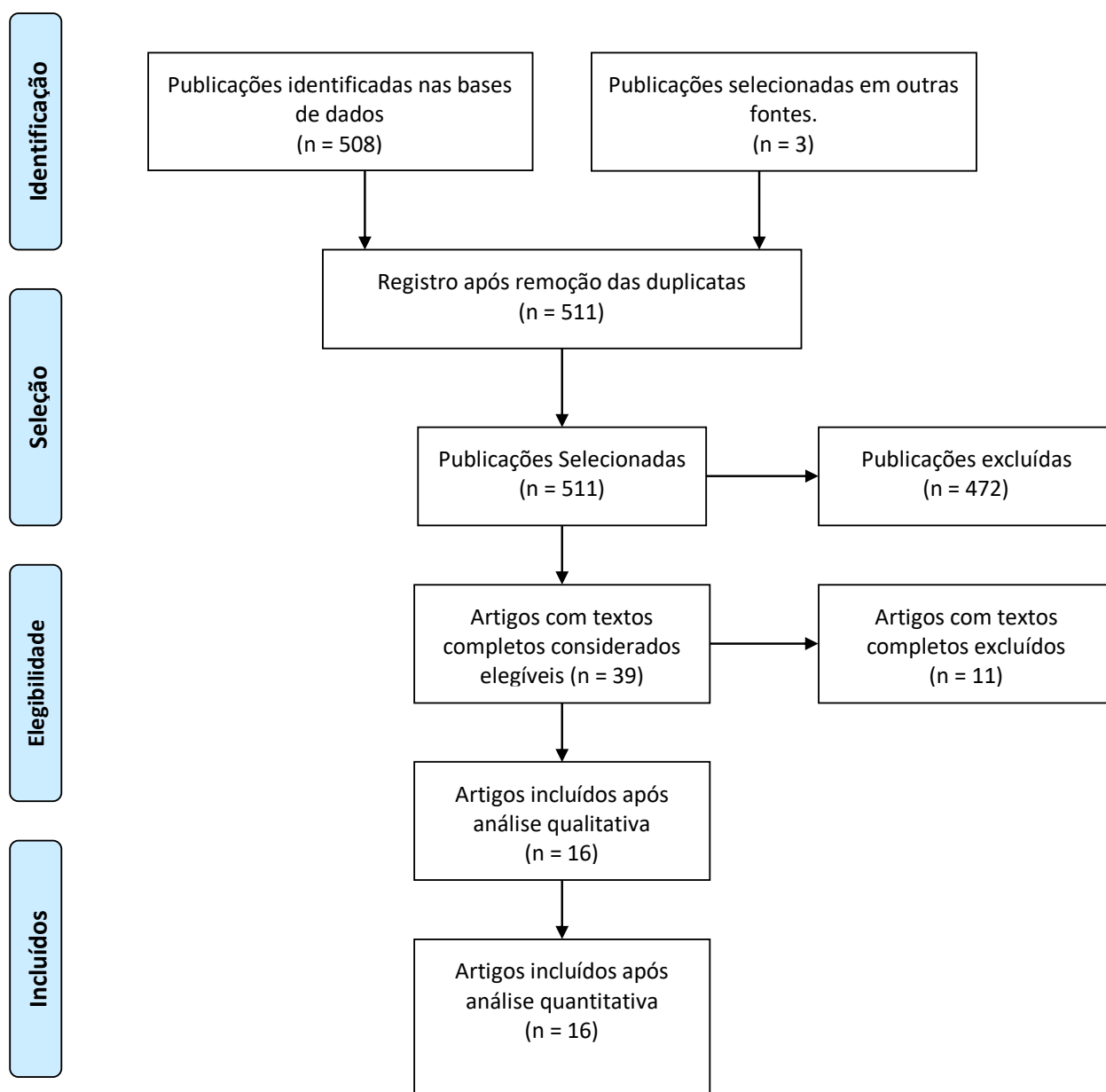
A administração de trombolítico intra-arterial, associada ou não à angioplastia, mostrou-se favorável uma vez que os estudos aumentaram o delta T para o tratamento e diminuíram a dose de trombolítico e, portanto, seus efeitos sistêmicos. (8) Novas circunstâncias sobrevêm diante da expansão do delta T, (8) conteúdo que será abordado no decorrer dessa revisão.

OBJETIVO

Apresentar uma revisão da literatura sobre o uso da trombólise intra-arterial no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico, apontando seus benefícios e limitações.

MÉTODOS

A execução desta revisão bibliográfica foi fundamentada na busca de artigos em base de dados bibliográficos como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Scielo. Utilizando os descritores *ischemic stroke*, *intra-arterial thrombolysis*, *IA-tPA* foram encontrados 508 artigos. Utilizando os filtros de data (2009-2019), língua (inglês e português), *free full text* (texto completo de livre acesso), reduziu para 127 artigos. A partir da leitura dos títulos foram selecionados 39 artigos, e através da leitura dos resumos, foram selecionados 16 artigos, lidos na íntegra. Além disso, foram consultados 3 livros-texto para realização desta pesquisa.



DISCUSSÃO E RESULTADOS

O manejo de pacientes com AVE isquêmico agudo permanece desafiador, pois vários aspectos da terapia não foram testados em ensaios clínicos. (4) O gerenciamento do AVE começa no ambiente pré-hospitalar e inclui educação da comunidade sobre as manifestações clínicas, além de recomendações sobre como os serviços de emergência devem funcionar em conjunto com hospitais. (4)

O teste “*Face Arm Speech*” é uma ferramenta rápida para a triagem que pode ser facilmente ensinada a leigos, direcionando o reconhecimento e a ação imediata frente a um AVE. (4) O ideal é que os pacientes sejam levados para serviços que ofereçam tratamento agudo do AVE. (4) As diretrizes atuais divulgadas pelo *American Heart*

Association / American Stroke Association afirmam que o foco está nas primeiras horas após o início da sintomatologia, pois o tempo é crítico. (4) Sabe-se que células cerebrais isquêmicas centrais começam a morrer em minutos, no entanto, a área de penumbra isquêmica pode permanecer viável por horas. (4) A janela para tratamento invasivo geralmente é limitada a 6 horas. (4) O uso de exame de imagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), são eficazes para determinar quais pacientes se beneficiarão da terapia e aqueles que correm risco de complicações como hemorragia intracraniana. (4)

A detecção de penumbra viável em pacientes que chegam com tempo desconhecido de início ou em caso de "*wake-up strokes*" (casos em que o paciente acorda com sintomas de AVE sendo que antes de dormir não estavam presentes), é uma oportunidade significativa e inexplorada para tratamento avançado. (4) Atualmente, existem várias opções disponíveis para o tratamento do AVE isquêmico agudo, sendo os objetivos da terapia: escolher quais pacientes serão beneficiados pela reperfusão e desobstruir o mais rápido possível o vaso acometido. (4)

A administração intra-arterial de agentes trombolíticos para o tratamento de AVE isquêmico agudo não é tão estudada quanto o tratamento intravenoso. (3) Esta medida parece estar associada a um benefício modesto, embora sua avaliação esteja em andamento. (3) Alguns estudos demonstraram uma maior taxa de recanalização arterial em comparação aos tratamentos intravenosos, despertando o interesse nessa modalidade de tratamento. (3)

A alteplase intravenosa (tPA IV) administrada dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas é a única terapia de reperfusão com eficácia comprovada em pacientes com AVE isquêmico agudo. (9, 10) No entanto, as limitações dessa terapia incluem a estreita janela de tempo terapêutico e contraindicações como cirurgia recente, anomalias de coagulação, e história de hemorragia intracraniana. (9) Além disso, a tPA IV parece ser muito menos eficaz na abertura de oclusões proximais das principais artérias intracranianas, como a das artérias carótidas internas e cerebrais médias, responsáveis por grande parte dos casos de AVE agudo. (9, 10) Estudos recentes sugerem que a recanalização aguda com tPA IV é alcançada apenas 1 a 30% do tempo nas oclusões da artéria proximal identificadas por uma angiotomografia basal. (10)

A recanalização após alteplase intra-arterial (tPA IA) é observada em apenas um terço dos pacientes com oclusão da porção terminal da artéria carótida interna, e o prognóstico sem revascularização é geralmente ruim para esses pacientes. (9) Por essas

razões, o tratamento intra-arterial é considerado um elemento potencialmente importante do arsenal terapêutico. (9)

O tratamento intra-arterial pode ser dividido em trombólise química com agentes trombolíticos utilizados localmente e trombectomia com dispositivos mecânicos. (9)

Heiferman, DM et al, analisaram pacientes submetidos a retirada de *stent* de trombectomia mecânica para AVE isquêmico agudo que também receberam tratamento adjuvante tPA IA, por meio de um grande estudo coorte. (7) Foi descoberto que tPA IA, com ou sem acompanhamento tPA IV, não prevê risco aumentado de hemorragia intracraniana assintomática ou clinicamente significativa. (3,7) Similarmente, não foi observado diferença significativa no desfecho neurológico ou mortalidade entre os grupos. (7) Os dados demonstraram uma tendência para melhora do escore de revascularização com o uso de tPA IA, mas uma correlação definitiva não pôde ser esclarecida. (7)

No ensaio clínico randomizado multicêntrico de tratamento endovascular para AVE isquêmico agudo na Holanda (MR CLEAN), foi avaliado se o tratamento intra-arterial associado aos cuidados usuais seriam mais eficazes do que os cuidados usuais isolados em pacientes elegíveis ao tratamento intra-arterial, com oclusão arterial proximal na circulação cerebral anterior. (9) Neste ensaio, o tratamento intra-arterial administrado dentro de 6 horas após o início do AVE mostrou-se eficaz e seguro. (9)

Na metanálise de Powers WJ, os ensaios randomizados PROACT, PROACT II e MELT foram comparados a fim de verificar se há benefício adicional no uso da trombólise tPA IA em comparação a tPA IV. (11) Com base nesta análise, mostrou-se improvável que o benefício do trombolítico intra-arterial no AVE isquêmico ≤ 6 horas tenha sido significativamente maior do que teria ocorrido se os controles elegíveis tivessem sido tratados com tPA IV. (11)

Esses estudos fornecem pouca orientação para definir o uso apropriado do trombolítico intra-arterial. (11) Ainda é preciso determinar se a trombólise intra-arterial é superior à trombólise intravenosa em pacientes elegíveis para tPA IV ou melhor que o placebo em pacientes inelegíveis para tPA IV. (11)

O tratamento intra-arterial melhorou substancialmente nas últimas décadas. (12) O objetivo desta terapia é restaurar o fluxo sanguíneo no vaso ocluído pela recanalização da artéria alvo. (12) Em cerca de 25% e 50% dos casos, a trombectomia mecânica (TM) não consegue recanalizar mesmo com várias tentativas, sendo necessária uma terapia de resgate. (12) O ativador de plasminogênio tecidual (tPA IA) tem sido amplamente

utilizado como terapia de resgate na era da trombectomia. (12) No entanto, a segurança do tPA IA durante a TM não está bem estabelecida. (12) Um estudo foi feito com o objetivo de comparar o resultado funcional e as complicações hemorrágicas entre os pacientes que receberam tPA IA durante a TM (grupo tPA IA / TM) e aqueles que não receberam tPA (grupo TM). (12)

Uma metanálise de estudos comparando trombólise intra-arterial com trombólise intravenosa demonstrou uma maior chance de independência (OR 3,28; IC95% 1,91-5,65; $P < 0,001$) e menor risco de mortalidade (OR 0,40; IC95% 0,17-0,92; $P = 0,032$) com trombólise intra-arterial. (12) A consequência mais temida do tPA IA é a hemorragia intracraniana. (12) A taxa relatada de hemorragia sintomática somente após tPA IA variou de 0 a 8,7%. (12) A maioria dos estudos anteriores que compararam trombólise intravenosa com trombólise intra-arterial não encontrou diferença significativa na taxa de hemorragia sintomática. (12)

A maioria dos estudos randomizados que compararam trombólise intra-arterial com trombólise intravenosa incluiu apenas pacientes que apresentaram o início dos sintomas há < 6 horas, pois a segurança do tPA IA após esse período não é clara. (12)

A dose ideal de tPA é desconhecida, especialmente quando usada como terapia de resgate com a TM. (12) No ensaio MR RESCUE foi feito tPA IA como terapia de resgate com dose máxima de 14 mg (semelhante ao estudo realizado por Anadani M. et al). (12) No ensaio MRCLEAN, a tPA IA máxima permitida foi de 90 mg em pacientes que não receberam tPA IV e 30 mg em pacientes tratados com tPA IV, administrados como 5 mg em *bolus* no intervalo de 5 a 10 minutos até que a recanalização fosse bem-sucedida ou fosse atingida a dose máxima. (12) No entanto, não está claro quantos pacientes receberam tPA IA no MR CLEAN e qual foi a dose mediana e a indicação (terapia de resgate vs. em conjunto com TM). (12)

Outro estudo que comparou diferentes doses de tPA IA mostrou que doses > 50 mg aumentaram consideravelmente o risco de hemorragia significativa (definida como hemorragia > 25 mL) quando comparada com doses ≤ 50 mg (OR 27,3; IC 95% 2,01-1340). (12)

O estudo ARTSS-IA avaliou a segurança e viabilidade do Argatroban associado ao r-tPA em pacientes submetidos à terapia endovascular. (13) Este estudo não mostrou evidências de que a adição de Argatroban ao rtPA e terapia endovascular aumente o risco de hemorragia ou morte. (13) Não houve eventos adversos graves ou complicações atribuídas ao tratamento combinado e, o mais importante, não houve atraso na instituição

de r-tPA ou terapia endovascular. (13) Embora o tamanho da amostra tenha sido pequeno, os dados sugerem que a terapia combinada pode resultar em altas taxas de reperfusão bem-sucedida e resultado funcional independente aos 90 dias. (13)

Nos estudos IMS III, Synthesis Pilot e Synthesis, a tPA IA foi mais frequentemente usado para remover o coágulo obstrutivo. (3) Estes estudos não foram associados a um melhor resultado após terapia intra-arterial. (3) Pacientes com núcleos isquêmicos maiores têm maior risco de apresentar resultados ruins após a remoção de grandes oclusões arteriais proximais. (3) Foi relatado que pacientes com pequenos volumes de infarto tiveram melhores resultados do que aqueles com volumes maiores de infarto. (3) Embora estes fossem ensaios clínicos randomizados, seus projetos produziram limitações significativas. (3) O recrutamento ocorreu ao longo de muitos anos e muitas vezes falhou em incorporar o desenvolvimento de novas tecnologias. (3)

Estudos iniciais não usaram o ponto de corte isquêmico do tamanho do núcleo para selecionar pacientes e foram associados a piores resultados. (3) Estudos que trataram pacientes com um volume central isquêmico relativamente pequeno, Extend-IA, MR Clean, Escape, Revascut e Swift Prime, foram associados a melhores resultados após o tratamento intra-arterial. (3)

Estudos anteriores documentaram que pacientes com oclusão de grandes vasos, como evidenciado por achados radiológicos, têm AVE mais grave e pior prognóstico. (14) Além disso, respondem fracamente ao tPA IV. (14) Nesses pacientes, a abordagem com tPA IA foi promovida porque uma alta concentração de agentes trombolíticos pode ser entregue diretamente no trombo (14). Apesar da observação descontrolada de que as taxas de recanalização podem ser mais altas com trombólise intra-arterial do que com trombólise intravenosa, o benefício clínico pode ser compensado por atrasos no início do tratamento com a abordagem por via intra-arterial. (14)

A TC sem contraste é a base da imagem em pacientes com suspeita de AVE. (10) No entanto, técnicas avançadas de imagem dinâmica, como angiotomografia (angio-TC) e ressonância magnética (RM), tornaram-se ferramentas importantes para tecidos isquêmicos vulneráveis. (10) Avaliar o fluxo sanguíneo e a viabilidade do tecido, tornou-se cada vez mais importante pois as intervenções terapêuticas podem eventualmente ser adaptadas ao estado fisiológico de cada paciente. (10) A incompatibilidade de Perfusão / Difusão (P / D) na RM de AVE agudo pode sinalizar tecidos com risco de infarto cerebral ou penumbra isquêmica se o fluxo sanguíneo não for restaurado para a

área. (10)

Recentemente, na Europa, um estudo observacional de dois centros confirmou a hipótese de que a trombólise intra-arterial é mais benéfica do que a trombólise intravenosa no grupo específico de pacientes com AVE que apresentam oclusão importante dos vasos, como detectado pelo sinal hiperdenso da artéria cerebral média na TC. (4,10,14) Neste estudo, a preocupação ética do atraso no tratamento de pacientes que recebem trombólise intra-arterial é amplamente suprimida, pois este grupo teve melhor resultado e mortalidade mais baixa, apesar do tempo de tratamento ser, em média, 88 minutos maior do que no grupo que recebeu trombólise intravenosa. (14)

Em um estudo realizado na Coreia, a angio-TC foi utilizada como teste diagnóstico inicial, o que não representou atraso na terapia ou complicação induzida por contraste. (10) A RM no AVE agudo após o tratamento com tPA IV é um indicador muito útil de segurança e de valor prognóstico no tratamento intra-arterial. (10)

Won Y-D et al, fizeram a comparação dos resultados de 156 pacientes com base no fato de terem recebido tPA IV anterior ou terem apresentado incompatibilidade P / D. (10) Setenta e dois pacientes deste estudo foram submetidos a terapia trombolítica intra-arterial após o tratamento de primeira linha com tPA IV. (10) Entre esses 72 pacientes, 48 apresentaram incompatibilidade P / D, melhores escores iniciais de NIHSS, taxas de recanalização mais altas, maior incidência de resultados favoráveis e menor mortalidade em comparação com 24 pacientes com tPA IV e terapia trombolítica intra-arterial que apresentavam P / D compatíveis. (10)

Pacientes com correspondência P / D tiveram resultados clínicos desfavoráveis, independentemente do tratamento. (10) Concluiu-se, portanto, que a incompatibilidade P / D associada à RM no AVE agudo é o indicador prognóstico valioso para pacientes que recebem tratamento trombolítico intra-arterial ou intravenoso. (10)

Sugere-se que complicações hemorrágicas estejam fortemente relacionadas com a idade do paciente, a gravidade do AVE clínico, pressão arterial alta, hiperglicemia, alteração precoce da TC e sinais de lesões da substância branca cerebral na RM. (10) Alguns relatórios anteriores que exploraram a taxa de complicações hemorrágicas após o tratamento intra-arterial, com ou sem administração de tPA IV, não demonstraram conclusivamente um aumento na taxa de transformação hemorrágica. (10)

Na análise de dados feita por Won Y-D et al, descobriu-se que as complicações hemorrágicas eram mais frequentes em pacientes que foram submetidos a tratamento intra-arterial após tPA IV do que em pacientes que receberam apenas o tratamento intra-

arterial. (10) Vale ressaltar que geralmente, as complicações hemorrágicas se correlacionam com a dose total de trombolíticos utilizados. (10) No estudo citado, no entanto, complicações hemorrágicas significativas ocorreram com maior frequência em pacientes que receberam trombectomia mecânica. Por conseguinte, suspeitaram que a limitação excessivamente cautelosa do uso da trombólise química com tPA IA resultou em uma menor taxa de recanalização e menos complicações hemorrágicas. (10)

Além disso, foi demonstrada maior incidência de complicações hemorrágicas entre pacientes com P / D compatíveis em comparação com pacientes com incompatibilidade P / D. (10) A incidência clínica de hemorragia intracerebral sintomática foi menor nos pacientes tratados apenas via intra-arterial e com incompatibilidade de P / D, enquanto foi maior nos pacientes tratados via intra-arterial antes da tPA IV e com P / D compatíveis. (10)

Pode-se evitar complicações hemorrágicas e melhorar o desfecho clínico dos pacientes se forem realizadas imagens avançadas, como incompatibilidade de P / D, antes de realizar o tratamento intra-arterial. (10)

Foi descoberto ainda que, embora a taxa de recanalização tenha sido mais alta em pacientes submetidos a trombectomia mecânica, os resultados neurológicos entre os grupos de tratamento não foram estatisticamente significativos. (10)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tPA IA mostrou-se um complemento seguro para a TM na oclusão de grandes vasos com ou sem o uso concomitante de tPA IV. No entanto, são necessárias investigações aprofundadas sobre o uso ideal desse método, incluindo técnica e dosagem padrões a fim de definir seu papel como terapia primária, ao invés de técnica de salvamento.

Uma metanálise que comparou trombólise intra-arterial com trombólise intravenosa demonstrou uma chance maior de independência e menor mortalidade com trombólise intra-arterial. Além disso, não foi evidenciada diferença significativa na taxa de hemorragia sintomática na maioria dos estudos.

A uso trombolítico intra-arterial, associado ou não à angioplastia, mostrou-se benéfico por ter aumentado o delta T para tratamento e diminuído a dose de trombolítico. O tratamento intra-arterial em pacientes com AVE isquêmico agudo causado por uma oclusão intracraniana proximal da circulação anterior, mostrou-se eficaz e seguro quando feito até 6 horas após o início dos sintomas. No futuro, diretrizes terapêuticas devem incluir indicações individualizadas com base em exames de imagem, substituindo a

indicação baseada em janela temporal. Além disso, em pacientes com AVE provocado por grandes oclusões arteriais, a trombólise intra-arterial deve ser considerada como primeira modalidade de tratamento, em vez da administração de tPA IV.

REFERÊNCIA

1. Rader DJ, Hobbs HH. Medicina Interna de Harisson, 19^a ed.: Doenças vasculares encefálicas – Cáp. 446. Porto Alegre: AMGH, 2017.
2. Silva GS, Lopes RD. Manejo da Terapia Antitrombótica em Pacientes com Acidente Vascular Cerebral: Onde estamos em 2018? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2018;28(3):267-75; São Paulo, Brasil, 2018.
3. Lakhani SE, Walther MM, Morganstein DR, Nguyen T. Intra-arterial treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. International Archives of Medicine 2017 fev 15;10.
4. Berlet MH, Stambo GW, Kelley M, Van Epps K, Woeste T, Steffen D. Does Modern Ischemic Stroke Therapy in a Large Community-based Dedicated Stroke Center Improve Clinical Outcomes? A Two-Year Retrospective Study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2014 maio;23(5):869–78.
5. Martins HS, Neto AS, Velasco IT, et al. Emergências Clínicas - Abordagem Prática. 12aed. São Paulo: Manole; 2017.
6. Manual de rotinas para atenção ao AVC / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013.
7. Heiferman DM, Li DD, Pecoraro NC, Smolenski AM, Tsimpas A, Ashley Jr WW. Intra-Arterial Alteplase Thrombolysis during Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. 26, No. 12 (December), 2017: pp 3004–3008; USA, 2017.
8. Falcão CH, Falcão ALE, Ulhoa A, Rezende MT, Salgado CG, Malheiros WG, da Silva JAC, Peixoto ECS. Trombólise Intra-Arterial Associada a Angioplastia Adjunta na Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2010;18(3):263-72.
9. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 2015 jan 1;372(1):11–20.
10. Won Y-D, Lee T-K, Kim Y-J, Chun C-W, Yoo D-S, Jun S-S Clinical results of intraarterial thrombolysis according to tPA administration and perfusion/diffusion mismatching. Springer-Verlag Wien 2015 jan.
11. Powers WJ. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: Is Intra-arterial Better than Intravenous? A Treatment Effects Model. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. 21, No. 5 (July), 2012: pp 401-403.
12. Anadani M, Ajinkya S, Alawieh A, Vargas J, Chatterjee A, Turk A, et al. Intra-Arterial Tissue Plasminogen Activator Is a Safe Rescue Therapy with Mechanical Thrombectomy. World Neurosurgery 2019 mar;123:e604–8.
13. Berekashvili K, Soomro J, Shen L, Misra V, Chen PR, Blackburn S, et al. Safety and Feasibility of Argatroban, Recombinant Tissue Plasminogen Activator, and Intra-Arterial Therapy in Stroke (ARTSS-IA Study). Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases

2018 dez;27(12):3647–51.

14. Sen S, Huang DY, Akhavan O, Wilson S, Verro P, Solander S. IV vs. IA TPA in Acute Ischemic Stroke with CT Angiographic Evidence of Major Vessel Occlusion: A Feasibility Study. *Neurocritical Care* 2009 mar 10;11(1):76–81.

15. O'Carroll CB, Rubin MN, Chong BW. What is the Role for Intra-Arterial Therapy in Acute Stroke Intervention? *The Neurohospitalist* 2015 jun 4;5(3):122–32.

16. Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SCO, Abud DG, Nogueira RG, Miranda M, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2017 jan;75(1):50–6.

17. Goldstein JH, Denslow SA, Goldstein SJ, Marx WF, Short JG, Taylor RD, Schneider AL. Intra-Arterial Therapy for Acute Stroke and the Effect of Technological Advances on Recanalization: Findings in a Community Hospital. *N C Med J.* 2016;77(2):79-86.

18. Asadi H, Williams D, Thomson J. Changing Management of Acute Ischaemic Stroke: the New Treatments and Emerging Role of Endovascular Therapy. *Curr Treat Options Neurol* (2016) 18:20

19. Munich SA, Mokin M, Snyder VK, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI. Guest Editorial: An Update on Stroke Intervention. *Neurosurgery* Volume 77 - Number 3 - September 2015.

APENDICITE: UMA NOVA IMAGEM DE UM DIAGNÓSTICO ANTIGO

APPENDICITE: A NEW IMAGE OF AN ANCIENT DIAGNOSTIC

Eduardo T. Alvarez¹; Leo Freitas²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Apendicite Aguda; Diagnóstico; Diagnóstico por Imagem
Keywords: Acute Appendicitis; Diagnosis; Diagnostic Imaging

RESUMO

Introdução: A apendicite é a causa mais comum de abdome agudo não traumático no mundo, que é entendida como a inflamação do apêndice vermiforme, levando a complicações potencialmente fatais. O diagnóstico é realizado através da anamnese e exame físico, podendo ser usado exames laboratoriais e de imagem. A terapêutica de escolha é a cirurgia com a retirada do apêndice. Os exames de imagens, largamente utilizados atualmente, tem causado muitas discussões quanto a sua indicação e precisão diagnóstica, sendo questionado a sua eficácia. O difícil diagnóstico se mostra um desafio para a conduta médica, sendo importante o conhecimento do exame de imagem para defini-lo. **Objetivo:** O principal objetivo é conhecer e comparar os achados radiológicos e clínicos nos casos duvidosos de apendicite, demonstrados na literatura atual com estudos recentes. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura atual, comparando os escores clínicos e radiológicos de artigos de grandes estudos dos últimos 5 anos com as literaturas atuais. **Resultados:** Os escores clínicos, análises de imagens diferentes, seguidas por ordem de menos para mais específica, avaliando risco-benefício, mostraram redução da taxa de procedimentos desnecessários e danosos ao paciente. **Conclusão:** A ultrassonografia vem ganhando destaque em meio a tomografia e, muito raramente, ressonância magnética, devido ao baixo custo e fácil acesso.

ABSTRACT

Background: Appendicitis is the most common cause of nontraumatic acute abdomen in the world, which is understood as a vermiform appendix inflammation, causing potentially fatal complications. The diagnosis is suspected by physical examination and clinical history and can be confirmed by laboratory and imaging exams. The therapy of

¹ Graduando da faculdade de medicina do UNIFESO- alvarezeduardot@outlook.com

² Professor Titular de Radiologia da Faculdade de Medicina do UNIFESO

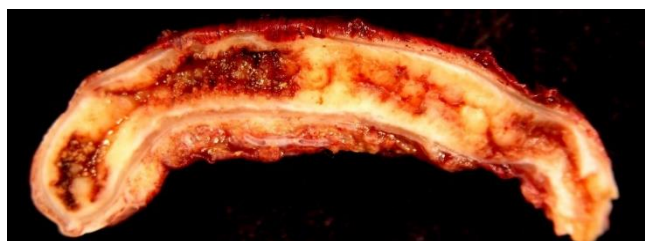
choice is surgery with removal of the appendix. Imaging exams, widely used today, have caused many discussions about its indication and diagnostic accuracy, being questioned about its effectiveness. The diagnosis difficulties are a challenge for doctors, being important to recognize its typical images. **Aims:** The main objective is to know and to compare radiological and clinical findings of appendicitis. **Methods:** This is a literature review study, comparing the clinical and radiological scores of major studies of the last 5 years. **Results:** Use of clinical scores and images evaluation improved risk-benefit assessment, rate reduction of unnecessary procedures, and patient injury. **Conclusions:** An ultrasonography has been preferred than tomography or magnetic resonance due to its low cost and easy access.

INTRODUÇÃO

O apêndice vermiforme é um divertículo em fundo cego do intestino, que mede aproximadamente dois-20 cm de comprimento, originando-se na face póstero-medial do ceco, inferior à junção ileocecal, no qual é formado na 8ª semana de gestação. Sua fixação se dá pelo mesoapêndice, originado do mesentério terminal do íleo. A irrigação ocorre através da artéria apendicular, ramo subsequente da artéria ileocólica e mesentérica superior. Já a sua drenagem venosa é feita pela veia ileocólica e a linfática pelos linfonodos ileocólicos, ao longo da artéria do órgão. Histologicamente é revestido em seu interior pelo tecido intestinal, produzindo secreção, além de ter a função como órgão linfoide atrofiado evolutivamente.¹

O conhecimento da anatomia e fisiologia do apêndice é fundamental para entendermos a fisiopatologia da principal doença desse órgão, a apendicite, que concerne na inflamação do mesmo. O termo apendicite tem origem em duas palavras, do latim, *appendix*, e do grego, *itis*. A obstrução da luz desse divertículo é a maior causa de apendicite aguda, seja por fezes espessadas (apendicolito e fecalito), hiperplasia linfoide, alimentos não digeridos (sementes), parasitas intestinais, neoplasias ou até mesmo pela doença de Crohn, predispondo a obstrução em alça fechada. A oclusão do apêndice impede a drenagem do muco produzido no meio luminal para o ceco, favorecendo a proliferação de bactérias, causando distensão do órgão, inflamação e, posteriormente, infecção (Figura 1).¹

Figura 1: Apendicite



Fonte: Maa J¹

A história natural da doença se inicia com a obstrução do apêndice, evoluindo para distensão intraluminal e aumento da pressão, obliterando a drenagem venosa e levando a isquemia do órgão. Após esse estágio, num período aproximado de 48 horas, a gangrena e/ou perfuração são complicações prováveis, levando a inflamando do peritônio e posteriormente a bacteremia, formação de abscesso, sepse e morte. Comumente a infecção ocorre do meio intra para o extraluminal por contiguidade, a flora encontrada na doença é típica do intestino, como a *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans*, *Bacterioides* e *Pseudomonas*.^{1, 2}

A história clínica, muitas vezes, apresenta-se vaga e sem foco, dependente da fase e velocidade da história natural. Tipicamente, no início da doença, o paciente apresenta dor abdominal aguda e difusa. Conforme evolui a apendicite, a dor migra para região periumbilical, associado a náusea, vômitos e anorexia. Com o estiramento do plexo nervoso apendicular e do peritônio parietal, o paciente passa a apresentar dor abdominal de moderada a intensa que se restringe à fossa ilíaca direita (FID), particularmente no ponto de McBurney. A febre pode acompanhar esses sintomas devido ao processo inflamatório, além de afetar os órgãos adjacentes, como o próprio intestino, bexiga, ureter e aparelho reprodutor feminino.^{1, 2}

Durante o exame físico, podemos fechar o diagnóstico de apendicite, apenas com a verificação dos sinais vitais e manobras semiológicas, as quais devemos ter fundamentadas em nosso conhecimento para evitar condutas equivocadas. A febre alta costuma aparecer logo no início do quadro, aproximadamente 38°C. Se compararmos a temperatura retal com a axilar e observarmos uma diferença maior do que 1°C a nível retal (sinal de Lenander), indica que há uma inflamação próxima ao reto. Com a compressão lenta e descompressão abrupta do ponto de McBurney (localizado a um terço da distância entre a cicatriz umbilical e a espinha ilíaca superior), o paciente refere uma dor intensa. Pela variedade de posição do apêndice, 360° a partir da base, outros achados semiológicos podem ser pesquisados, como a dor local ao tossir (sinal de Dunphy) e a dor em FID na palpação contralateral do abdome, deslocando os gases

intestinais (sinal de Rovsing). Quando a inflamação está localizada na pelve, o sinal indicativo é do obturador pode nos guiar para essa variedade de posição, assim como o sinal do iliopsoas sugere local posterior ao ceco.^{1, 2}

Ao analisarmos os exames laboratoriais, podemos identificar em 90% das apendicites uma leucocitose, com aumento de polimorfonucleares, além de elevação da proteína C-reativa (PCR) e piúria discreta. Demais exames bioquímicos não mostram correlação clínica.^{1, 2}

Diante da suspeita diagnóstica, devemos avaliar se a hipótese é verdadeira ou falsa através de algoritmos e imagens radiológicas. O tratamento é cirúrgico em quase sua totalidade após confirmação diagnóstica. No entanto, a maioria dos grandes estudos feitos demonstraram uma taxa média de 10% de apendicectomias com apêndices normais, revelando que os métodos atualmente usados são passíveis de falhas, devendo ser aprimorados e adequados para cada paciente.^{1, 2}

OBJETIVOS

Revisar os métodos diagnósticos dos recentes artigos (menos de cinco anos) com a literatura atual aceita mundialmente, comparando diferentes achados de imagens e algoritmos para evitar procedimentos e cirurgias desnecessárias, poupando os pacientes de traumas físicos e emocionais inoportunos, além de reduzir a oneração do sistema de saúde com exames e internações excessivos.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão bibliográfica comparativa, realizada com a literatura atual e de referência amplamente difundida no mundo e os artigos publicados nos últimos cinco anos pelo PubMed, com os descritores: Apendicite Aguda, Diagnóstico e Diagnóstico por Imagem. Com filtros de revisões, nos últimos cinco anos e referente a estudos em humanos, foram encontrados 110 artigos, dos quais foram selecionados 23, os quais apresentavam os critérios de inclusão: estudos feitos em pessoas maiores de 18 anos, com comparações de estudos e conclusões definitivas. Já os exclusivos foram: estudos realizados em pessoas menores que 18 anos, estudos repetitivos, não comparativos e inconclusivos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise das bibliografias dos últimos 5 anos, foram identificadas atualizações necessárias a serem feitas na literatura recomendada internacionalmente, demonstrando análise global e sequenciada de exames de imagem de acordo com os

escores diagnósticos atualmente pouco conhecidos pelas equipes de saúde, porém de grande importância e definidora de conduta, consequentemente modificadora da morbimortalidade, aumentando a qualidade e sobrevida da população do índice de saúde. A USG, apesar de média sensibilidade e especificidade, tem fácil acesso, não danosa, podendo ser repetida conforme análise clínica e diminuindo o custo com exames mais específicos. A TC é um exame mais sensível e específico do que os demais, largamente utilizados nos serviços hospitalares, é o padrão-ouro diagnóstico, no entanto, questiona-se a forma que se usa, tanto pela quantidade de radiação ou região exposta. Outros exames mais detalhados estão sendo pesquisados quanto a sua sensibilidade diagnóstica, como a RM, porém de elevado valor.

A apendicite aguda (AA) é uma doença inflamatória intestinal, conhecida há mais de um milênio e tratada cirurgicamente somente após o século 17. Historicamente, seu diagnóstico é feito através da anamnese e exame físico com diversas manobras, desenvolvidas para melhorar o diagnóstico. No entanto, esses métodos não foram suficientes para atender a todas as vertentes dessa doença, sendo necessário o uso de exames complementares, como laboratoriais e de imagem. Mesmo após essa revolução tecnológica, cerca de 10% dos tratamentos cirúrgicos não condizem com essa patologia. Atualmente, escores diagnósticos e análises de imagens são os pilares dos diagnósticos duvidosos da apendicite. Através da comparação entre esses métodos, podemos alcançar maior precisão diagnóstica e terapêutica.^{3, 4}

O escore de Alvarado (tabela 1) é baseado nos achados específicos observados na apendicite aguda, desenvolvido para auxiliar no seu diagnóstico (>7), demonstrando ter boa validade diagnóstica. Ele é amplamente utilizado devido à sua conveniência, economia e prevenção da exposição à radiação, mantendo uma sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo de 79%, 76% e 93%, respectivamente.⁵ Por mais que o número de cirurgias desnecessárias tenha sido reduzida com esse método, outros escores estão sendo postos a prova para melhorar o diagnóstico em apendicitis agudas, principalmente aquelas de baixo risco. H. E. Sammalkorpi et. al., fez um estudo comparativo entre o Alvarado e o Adult Apendicitis Score (AAS) (tabela 2), um método que pretende cobrir as falhas do primeiro, com 908 pacientes, dividindo-os em alta (>16), média (<16 e >10) e baixa (<10) probabilidade da doença. Esse novo estudo demonstrou redução na taxa de apendicetomias negativas, associada ao uso seletivos de exames de imagens, com sensibilidade variando de 49,4 a 94,7%, especificidade de 60 a 93,3%, a depender da classificação, e valor preditivo negativo de 93%, com 95% IC.⁶

Tabela 1: Escore de apendicite Alvarado

Itens	Valor
Dor migratória para FID*	1
Anorexia	1
Náusea e vômito	1
Sensibilidade em FID*	2
Sensibilidade reflexa	1
Febre maior igual a 37,3 °c	1
Leucocitose	2
Leucocitose com desvio a esquerda	1
Total	10

*FID: Fossa Ilíaca Direita Fonte: Wen L⁵

Tabela 2: Escore AAS

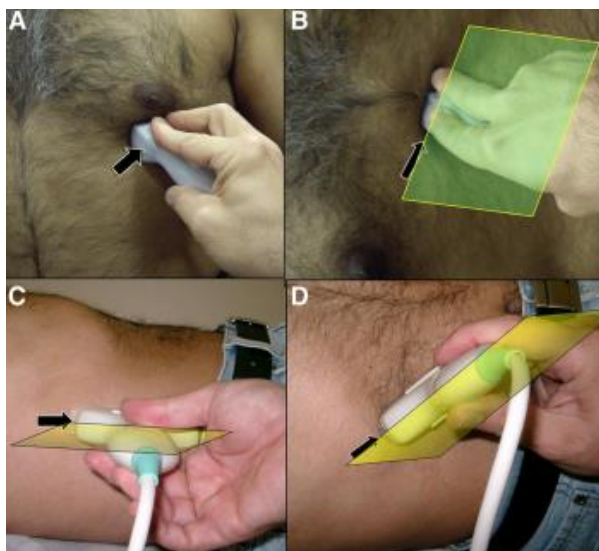
	Score
Dor em FID*	2
Dor migratória	2
Sensibilidade em FID*	
Mulher entre 16 e 49 anos	1
Outros pacientes	3
Defesa	
Leve	2
Moderada a grave	4
Leucócitos (x10 ⁹)	
>7,2 e <10,9	1
>10,9 e <14	2
>14	3
Neutrófilos (%)	
>62 e <75	2
>75 e <83	3
>83	4
PCR§ (mg/L) em < 24h	
>4 e <11	2
>11 e <25	3
>25 e <83	5
>83	1
PCR§ (mg/L) em > 24h	
>12 e <53	2
>53 e <152	2
>152	1

*FID: Fossa Ilíaca Direita; §PCR: Proteína C Reativa Fonte: Alessia F⁶

A visualização ultrassonográfica (USG) do apêndice foi descrita em 1981 por Deutsch e Leopold, cuja finalidade era esclarecer casos de difíceis diagnósticos.⁷ Atualmente, o USG é utilizado nas emergências na forma de Ultrassom no Ponto de Atendimento (POCUS), sendo um método de imagem barato, rápido, não radioativo e de fácil acesso, uma atualização do sistema FAST (Figura 2).⁸ Os parâmetros utilizados para a normalidade são: tamanho até seis cm, víscera em fundo cego e oca,

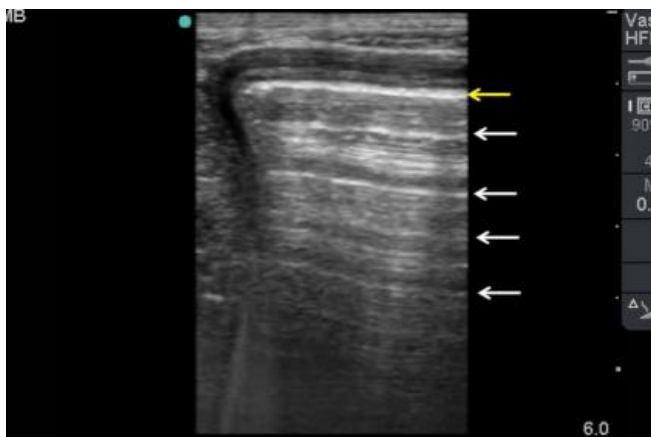
compressível, de espessura mural menor que três mm e sem fezes empedradas em seu interior (Figura 3). Caso haja qualquer alteração desses, o diagnóstico torna-se mais provável (Figura 4).⁹ No entanto, após a invenção da tomografia computadorizada (TC), por William Henry Oldendorf, a USG foi caindo em desuso, devido a suas fragilidades, como operador dependente e menor acurácia do que a TC.¹⁰

Figura 2: FAST.



Fonte: Fikri MAZ⁸

Figura 3: USG de apêndice cecal normal.



Fonte: Swati D⁹

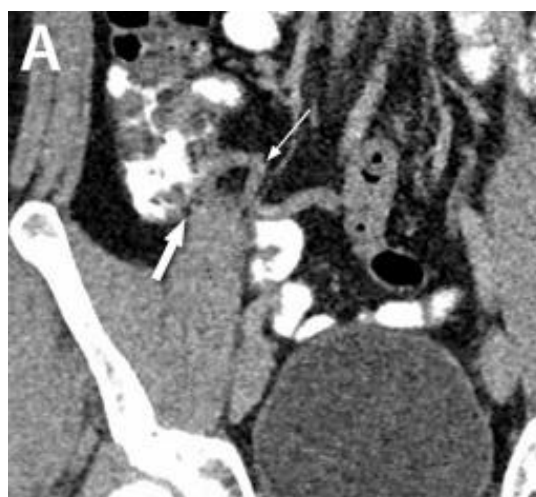
Figura 4: USG de apendicite.



Descrição: Aumento da luz > 7 a 10 mm; Mucosa hiperecoica; Muscular com aumento de espessura e hipoeicoica; Diâmetro apendicular > 7 a 10 mm Fonte: Swati D⁹

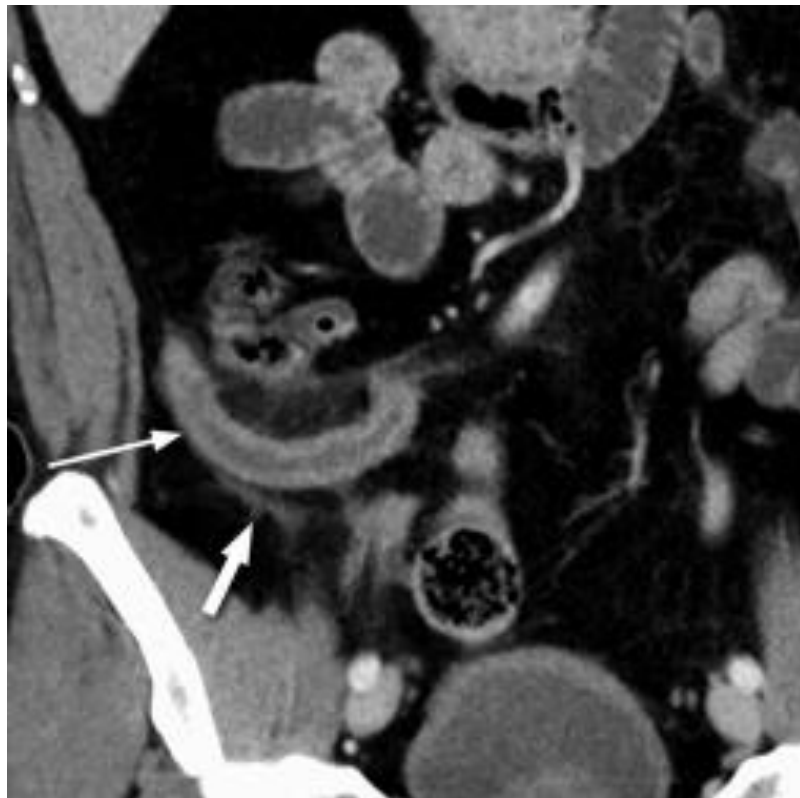
Atualmente a TC é o exame padrão-ouro para diagnóstico para AA, possuindo alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 95%, 94% e 96%, respectivamente. O conhecimento da imagem do apêndice é a pedra angular na identificação da patologia, determinando a normalidade visual como: tamanho até 10 cm, espessura de três a 10 mm, com pequena quantidade de ar em seu interior e sem imagens hiperdensas intraluminais (Figura 5). Com base nisso, algumas alterações da TC associada a clínica da apendicite, sugerem fortemente seu diagnóstico, como alguns desses: distensão luminal > 10 mm (sensib. 93%; especific. 92%), gordura periapendicular espessada e hiperdensa (sensib. 87%; especific. 74%), mucosa hiper realçada (sensib. 75%; especific. 85%), espessamento da mucosa maior que 3 mm (sensib. 66%; especific. 96%) e imagem radiopaca sugestiva de apendicolíto na base do órgão, geralmente com acúmulo de líquido intraluminal (Figura 6).^{11, 12}

Figura 5: TC de apêndice normal



Fonte: Elina L¹¹

Figura 6: TC de apendicite não complicada



Descrição: Aumento da luz > 10 mm, espessamento da camada muscular e da gordura peri-apendicular. Fonte: Rehan Q¹²

Uma forma de analisarmos a eficácia diagnóstica de um determinado exame é avaliar o percentual de procedimentos desnecessários para a resolução da patologia e no caso da AA, as apendicectomias negativas (sem inflamação do apêndice) é a base dos estudos comparativos. Após a introdução da TC nos serviços de emergência, a taxa de apendicectomias negativas (NAR) reduziu de 10% para 5%, em relação ao uso da USG, demonstrando a eficácia e necessidade da tomografia nos ambientes hospitalares, em relação a tal patologia.^{13, 14}

No entanto, durante inúmeros estudos sobre este diagnóstico, duas preocupações foram observadas na maioria deles: estabilidade clínica para realização da TC e a quantidade de radiação necessária para obter o diagnóstico em relação aos danos a longo prazo da mesma.¹⁵ Para solucionar o primeiro empecilho, o ultrassom a beira do leito, POCUS, tem grande vantagem por ser rápido, barato e definidora de conduta na maioria dos casos.¹⁶ Já no segundo caso, essa dúvida surge devido a epidemiologia etária da AA, em jovens adultos, e quantidade de radiação exposta durante a vida, quando somados, predispõe ao risco de câncer. A TC de pelve convencional (sensib. 91-98,5% e especific. 90-98%) utiliza aproximadamente oito mSv, o que equivale ao aparecimento de um tipo de câncer para um a cada 1.000 pessoas que foram submetidas a exames radioativos durante a vida. Recentes estudos compararam

TC convencionais com TC em baixas doses (2 mSv), demonstrando o mesmo índice diagnóstico e não interferindo no NAR.^{17,18} Esse novo estudo demonstrou valor diagnóstico equivalente ao convencional e perspectiva na redução de câncer por excesso de imagens radioativas.¹⁹ Outra medida para tentar reduzir a exposição à radiação é diminuir a área de imagem, tentando focalizar na pele, reduzindo cerca de 39% da radiação durante o exame. Contudo, poucos estudos foram feitos e ainda não há observações a longo prazo com número satisfatório de pacientes.²⁰ O uso de contraste venoso é comumente feito para melhorar a precisão diagnóstica nos serviços de saúde, no entanto, devido ao risco de alergia ao contraste e indiferença na taxa diagnóstica nas TC não contrastadas, os colégios americanos e canadenses de radiologia não formaram um consenso para tal.²¹

Um novo exame de imagem vem ganhando atenção dos pesquisadores, a Ressonância Magnética (RM), com principal indicação em gestante, cuja radiação durante a TC é nociva ao feto. Recentes estudos demonstraram que a eficácia diagnóstica na população geral é equivalente a TC, com benefício de não ser radioativa. No entanto, devido ao seu alto valor e pouca disponibilidade desse exame, sua indicação é restrita.²²

23

CONCLUSÃO

Diante do exposto, concluímos que apendicite aguda é uma patologia abdominal cujo diagnóstico clássico apresenta elevada variabilidade de apresentação, no qual não devemos ignorar, devido grau de morbimortalidade. Os exames de imagens são as bases para diagnósticos duvidosos e limítrofes de escores clínicos e saber identificar a normalidade e alterações patológicas é fundamental para indicar corretamente os procedimentos cirúrgicos. A revisão de literatura busca reunir as principais e mais recentes informações para fundamentar condutas do dia-a-dia para apendicite aguda. Desta forma, a associação de escores clínicos, seguidos de exames de imagem menos invasivos e danosos, como a USG a beira leito, a mais específicos em casos duvidosos, como a TC e a RM, devem ser orientados para reduzir o NAR e a exposição à radiação desnecessária, utilizando métodos que emitem menor quantidade da mesma.

CONFLITOS DE INTERESSES

Não houve qualquer conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Maa J and Kimberly S. O Apêndice. In Courtney Townsend M. Elsevier. Sabiston,

Tratado de Cirurgia. 18ª edição. Rio de Janeiro. Elsevier. 2010. 1252-1265.

2. Yangyang RY, Shah SR. MSHA. Can the Diagnosis of Appendicitis Be Made Without a Computed Tomography Scan? Elsevier Inc. 2017; 65: 3411-17.

3. Tomohide H et al. Laparoscopic appendectomy for acute appendicitis: How to discourage surgeons using inadequate therapy. World J Gastroenterol 2017. August 28; 23(32): 5849-5859.

4. Mauro P et al. A prospective non-randomized controlled, multicenter trial comparing Appendectomy and Conservative Treatment for Patients with Uncomplicated Acute Appendicitis (the ACTUAA study). Int J Colorectal Dis. 2017 July 28; (17) 2878-5.

5. Wen L, Jin WQ and Rong XS. Comparison of multislice computed tomography and clinical scores for diagnosing acute appendicitis. Journal of International Medical Research. 2014 November 14; 0(0): 1–9.

6. Sammalkorpi HE, Mentula P, Savolainen H, Leppäniemi A. The Introduction of Adult appendicitis score reduced negative Appendectomy rate. SJS. 2017 March 1; 106 (3): 196-201.

7. Alessia F et al. Surgeon's Clinical Valuation and Accuracy of Ultrasound in the Diagnosis of Acute Appendicitis: A Comparison with Intraoperative Evaluation. Five Years Experience. IJSU. 2016; (16)30138-8.

8. Fikri MAZ and Arif AC. Diagnostic point-of-care ultrasound (POCUS) for gastrointestinal pathology: state of the art from basics to advanced. World J Emerg Surg. 2018 October 15; 13, 47.

9. Swati D et al. Anatomical variants and pathologies of the vermex. Emerg Radiol. 2014 February 10; 0(14): 1206-4.

10. Hassan A et al. Imaging Approach to the Diagnosis of Acute Appendicitis in a Group of Teaching Hospitals With 24/7 In-house Availability of Ultrasound Technologist: Effect of Timing of Request on Imaging Modality. Canadian Association of Radiologists Journal, Volume 69, Issue 3, 311 – 315.

11. Elina L et al. Clinical and laboratory findings in the diagnosis of right lower quadrant abdominal pain: outcome analysis of the APPAC trial. Clin Chem Lab Med. 2016 February 15; 2015-0981.

12. Rehan Q, Vasantha V, Caitlin H, Matthew P, Julia F. Comprehensive review of typical and atypical pathology of the appendix on CT: cases with clinical implications. Elsevier. January–February 2019; vol 53: p65-77.

13. Lietzén E et al. The Accuracy of the Computed Tomography Diagnosis of Acute Appendicitis: Does the Experience of the Radiologist Matter? SJS. 2017 September 20; Vol: 107 (1): 43-47.

14. Jaebong L et al. Comparison of US and CT on the Effect on Negative Appendectomy and Appendiceal Perforation in Adolescents and Adults: A Post-Hoc Analysis Using Propensity-Score Methods. JCU. 2016 February 3; VOL. 00, NO. 00.

15. Andrew BR et al. Evaluation for Suspected Acute Appendicitis in the Emergency Department Setting: A Comparison of Outcomes Among Three Imaging Pathways. JCT. 21 February 2016; vol 40 (4): p788-792.

16. The LOCAT Group. Low-dose CT for the diagnosis of appendicitis in adolescents and young adults (LOCAT): a pragmatic, multicentre, randomised controlled non-inferiority trial. gastrohep. 2017; S2468-1253(17)30247-9.

17. Park JH, Kim B, Kim MS et al. Abdom Radiol. 2016 July; vol41 (7): 1227-36
18. Seong JY et al. Comparison of Low- and Standard Dose CT for the Diagnosis of Acute Appendicitis: A Meta-Analysis. AJR. June 2017; 208:W1–W10
19. Atema JJ et al. Comparison of Imaging Strategies with Conditional versus Immediate Contrast-Enhanced Computed Tomography in Patients with Clinical Suspicion of Acute Appendicitis. Eur Radiol. 30 January 2015; vol 33 (15): 3648-9.
20. Zinsser D, Maurer M, Do P et al. Reduced scan range abdominopelvic CT in patients with suspected acute appendicitis - impact on diagnostic accuracy and effective radiation dose. BMC Med Imaging. 11 January 2019; Vol 19 (4)
21. Aman WMS et al. Intravenous and Oral Contrast vs Intravenous Contrast Alone Computed Tomography for the Visualization of Appendix and Diagnosis of Appendicitis in Adult Emergency Department Patients. CARJ. 2016 August; Vol 67 (3): 234-241.
22. Michael DR et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Accuracy of MRI to Diagnose Appendicitis in the General Population. J. MAGN. RESON. IMAGING. 2016;43:1346–1354.
23. Michael DR et al. Prospective Comparison of the Diagnostic Accuracy of MR Imaging versus CT for Acute Appendicitis. RADIOL. 2018; Vol 288 (2)

GRAVIDEZ COMO CONSEQUÊNCIA DE ABUSO SEXUAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

PREGNANCY AS A CONSEQUENCE OF SEXUAL ABUSE OF CHILDREN AND TEENAGERS

Júlia M. Neves¹; Denise L.M. Monteiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Gravidez na Adolescência; Violência Sexual; Abuso Infantil, Sexual
Keywords: Pregnancy in Adolescence; Sex Offenses; Child Abuse, Sexual

RESUMO

Introdução: Estima-se que um bilhão de crianças e adolescentes em todo o mundo, ou seja, mais da metade da população de 2 a 17 anos, já foi vítima de violência emocional, física ou sexual. A violência sexual contra crianças e adolescentes constitui importante fator de risco para a gestação precoce. **Objetivos:** Conhecer a relação entre abuso sexual de crianças e adolescentes e a gravidez. Avaliou-se os fatores de risco para gestação, a prevalência de gravidez, o perfil das vítimas e as repercussões na gestação e no parto. **Métodos:** Revisão sistematizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS e SciELO, usando como estratégia de busca: ("Pregnancy in Adolescence" [Majr]) AND ("Sex Offenses"[Mesh] OR "Child Abuse, Sexual"[Mesh]), nos últimos dez anos. **Resultados:** Negligência, maus-tratos, violência doméstica e estupro na infância e/ou na adolescência são fatores de risco para gravidez na adolescência. No Brasil, estudo populacional revelou que a maioria das mães menores de 14 anos é negra, moradora do Nordeste e solteira. A prevalência de gravidez como consequência de estupro notificado foi de 4%, entretanto, estudos isolados mostram taxas entre 8,7 e 33,3%, indicando subnotificação do estupro no país. A chance de engravidar dobra nas meninas violentadas. Há associação entre gravidez, estupro e infecções sexualmente transmissíveis (IST), além de maior chance de resultados perinatais desfavoráveis. **Conclusões:** A violência sexual pode resultar em gravidez indesejada que mostra associação com IST, resultados perinatais desfavoráveis, além de comprometimento da saúde física e mental.

¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

²Professora Associada da Faculdade de Ciências Médicas – UERJ; Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO; Coordenadora de Pesquisas do Núcleo Perinatal HUPE-UERJ

ABSTRACT

Background: It is estimated that one billion children and adolescents worldwide, more than half of the population aged 2 to 17, have been victims of emotional, physical or sexual violence. Sexual violence against children and adolescents is an important risk factor for early pregnancy. **Objectives:** The aim of this review is to know the relationship between sexual abuse of children and adolescents and the pregnancy. We evaluated the risk factors for pregnancy, the prevalence of pregnancy, the profile of the victims and the repercussions on pregnancy and childbirth. **Methods:** Systematic review from the electronic databases: MEDLINE (PubMed), LILACS and SciELO, using as search strategy: ("Pregnancy in Adolescence" [Majr]) AND ("Sex Offenses" [MeSH] OR "Child Abuse, Sexual" [MeSH]), in the last 10 years. **Results:** Negligence, maltreatment, domestic violence, and rape in childhood and/or adolescence are risk factors for teenage pregnancy. In Brazil, a population study revealed that most mothers under 14 years old are black, living in the Northeast and are single. The prevalence of pregnancy as a consequence of reported rape was 4%, however, isolated studies show rates between 8,7 and 33,3%, indicating underreporting of rape in the country. The chance of getting pregnant increases twice in raped girls. There is association between pregnancy, rape and sexually transmitted infections (STI), as well as a greater chance of unfavorable perinatal outcomes. **Conclusions:** Sexual violence can result in unintended pregnancy, that shows association with STI, unfavorable perinatal outcomes, and impaired physical and mental health.

INTRODUÇÃO

A violência contra os membros mais vulneráveis da sociedade, nossos meninos, meninas e adolescentes fere os direitos humanos e apresenta consequências devastadoras, representando séria ameaça à saúde física e mental desses jovens.^{1,2} As meninas e mulheres são mais suscetíveis pelas desigualdades nas relações de gênero e aos valores patriarcais da sociedade, com implicações individuais e sociais. Em termos globais, aproximadamente uma em cada três meninas adolescentes com idade entre 15 e 19 anos (84 milhões) foi vítima de violência psicológica, física e/ou sexual perpetrada por marido ou parceiro.¹⁻⁶

De acordo com a análise dos dados de pesquisas realizadas em 96 países sobre a prevalência de violência na infância e adolescência, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estima que um bilhão de crianças em todo o mundo, ou seja, mais da metade da população infantil de 2 a 17 anos, sofreu violência emocional, física ou sexual

no passado.^{1,4}

No Brasil, o estupro é definido juridicamente como sendo o ato de “constranger alguém, mediante violência ou grave ameaça, a ter conjunção carnal ou a praticar ou permitir que com ele se pratique outro ato libidinoso”. Quando envolve menores de 14 anos é tratado como crime sexual contra vulnerável, independente da comprovação de discernimento ou não para o consentimento da vítima (meninos ou meninas), ou de quaisquer outras circunstâncias, a partir de reformulação da Lei nº 12.015 de 2009 (artigo 217-A), com pena de reclusão de oito a 15 anos.^{5,7,8}

De acordo com o Anuário Brasileiro de Segurança Pública (2019), nos anos de 2017 e 2018, do total de 127.585 casos de abuso sexual, no Brasil, 63,8% correspondem a estupro de vulnerável. A desigualdade de gênero, uma das origens da violência sexual, fica notória, já que 81,8% das vítimas são do sexo feminino. Ressalta-se que 71,8% dos estupros ocorrem no grupo de meninas até 17 anos, sendo que 53,6% têm até 13 anos e 26,8% têm no máximo nove anos. No sexo masculino, embora a ocorrência de estupro seja menor, o maior número de casos encontra-se na faixa etária até sete anos. Em relação ao recorte racial da vitimização, as pessoas negras correspondem a 50,9% das vítimas e as brancas 48,5%. O vínculo com o abusador está presente em 75,9% dos casos. Tais dados evidenciam a vulnerabilidade de crianças e adolescentes especialmente do sexo feminino, assim como a dificuldade em enfrentar essa violência.⁹

Os casos de violência, suspeitos ou confirmados, contra crianças e adolescentes são de notificação compulsória, ferramenta de suporte à gestão de políticas públicas cuja sistematização é meta primordial do terceiro objetivo do milênio. O abuso sexual, entretanto, é subnotificado, o que dificulta a articulação das redes de apoio para essa população.¹⁰

As consequências do estupro são graves, podendo resultar em gravidez indesejada, infecções sexualmente transmissíveis (IST), lesões nos órgãos sexuais e comprometimento da saúde mental (transtorno do estresse pós-traumático, depressão, somatizações, uso de medicamentos psicoativos), podendo gerar efeitos de longo prazo e intergeracionais.^{1,3-6,9-12}

Em 2016, nasceram 5675 bebês filhos de mães entre 10 e 13 anos. Este número vem mostrando aumento nas regiões Norte, Nordeste e Sul do Brasil.^{13,14} De acordo com a Lei nº 12.015 de 2009 (artigo 217-A), todos esses nascimentos seriam considerados como consequência de estupro de vulnerável.⁷ Comparativamente entre 1999 e 2016, observou-se aumento da taxa de fecundidade na faixa de 10-13 anos, com o acréscimo

de 24% na região Norte, 22% na região Nordeste e decréscimo de 7% na região Sudeste, 16% na região Centro-Oeste e 18% na região Sul.^{13,14}

A violência sexual contra crianças e adolescentes constitui importante fator de risco para a gravidez na adolescência com repercussões na gestação, além de complicações no parto e no recém-nato.⁵ Este estudo espera contribuir no subsídio a políticas e ações integradas de enfrentamento desse grave problema.

OBJETIVOS

Primário

- Conhecer a relação entre abuso sexual de crianças e adolescentes e a gravidez.

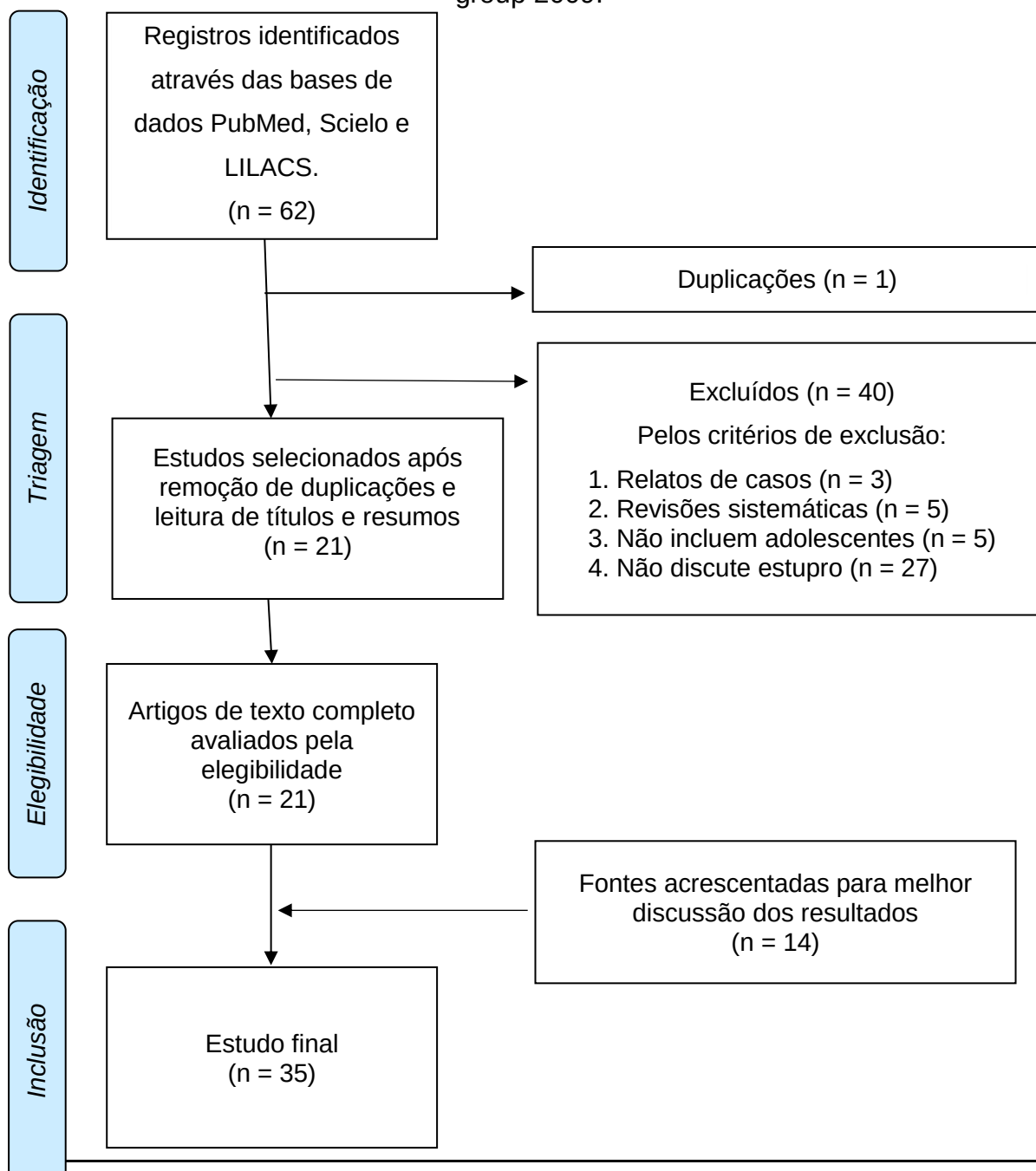
Secundários

- Avaliar os fatores de risco para a gravidez em meninas submetidas à violência.
- Avaliar a prevalência de gestação neste grupo.
- Avaliar o perfil das meninas estupradas que engravidaram.
- Avaliar as repercussões na gestação, no parto e no recém-nato nas situações onde ocorreu violência.

MÉTODO

Para realizar esta revisão sistematizada foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS e SciELO. Na pesquisa foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ("Pregnancy in Adolescence"[Majr]) AND ("Sex Offenses"[Mesh] OR "Child Abuse, Sexual"[Mesh]), nos últimos dez anos, tendo sido encontrados 26 artigos no PubMed, 23 no LILACS e 13 no SciELO. Obedecendo-se aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (quadro 1), foram eliminados 15 artigos do Pubmed e 25 das demais pela leitura do resumo, restando 21 artigos. Foram acrescentadas, para melhor discussão dos resultados, 14 fontes bibliográficas. A pesquisa totalizou com 35 fontes bibliográficas (figura 1). Critérios de inclusão: Artigos que abordam os fatores de risco para a gravidez em meninas que sofreram violência. Artigos que descrevem o perfil da adolescente estuprada que engravida. Artigos sobre as implicações da violência sexual no desfecho da gravidez. Estudos nos últimos 10 anos. Critérios de exclusão: Relatos de caso; Revisões sistemáticas; Artigos sobre violência que não incluam adolescentes; Artigos sobre adolescência que tratam de outros temas que não o estupro e gestação.

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



RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 12 estudos foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada. A descrição do desenho, amostra, objetivo e resultados de cada estudo estão detalhados na tabela 1.

Tabela 1. Descrição do desenho de estudo, amostra, objetivo e resultados dos estudos

Autor/Ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Souto RMCV, <i>et al.</i> (2017) Brasil ⁵	Estudo transversal	31.611 mães < 14 anos	Analisar o perfil dos casos de estupro nessa faixa etária e suas repercussões durante a gravidez e parto.	Partos: 67,5% em negras, 39,4% no NE, 76,1% solteiras. Prevalência gestação decorrente de estupro notificado: 4% (1.273). Violência de repetição 58,2%, por parceiro 51,6% e 69,3% na residência. Repercussões na gravidez: > % cesárea, início tardio e < nº consultas PN; baixo peso ao nascer e < Apgar que mães sem história de estupro.
Nunes M, <i>et al.</i> (2017) Brasil ⁸	Estudo transversal	51 ♀ adolescentes e 61 ♀ adultas	Identificar consequências da violência sexual e desfecho dos casos de gravidez	Consequências da violência: gravidez 31,1%, IST 1,8%, estresse pós-trauma 6,3%. Tendência a mais de um tipo de violência, mais de um agressor (p< 0,001) e violência intrafamiliar (p<0,001) entre as adolescentes. Interrupção da gestação maior em adultas (p< 0,01). > freq. negras (55,4%) e solteiras (72,3%).
Martínez MR, <i>et al.</i> (2016) Colômbia ¹⁵	Corte transversal	499 ♀ de 13-19 anos, 135 gestantes	Analisar fatores de risco para gravidez na adolescência.	Prevalência de gravidez: 21,5% (135), 31,9% foram fisicamente agredidas durante a infância e 6,7% estupradas. Das gestantes, 66,7% relataram estupro. GA associada a: estupro (OR=7,68), negligência na infância (OR=4,33) e ter um parceiro (OR=6,31).
Justino LCL, <i>et al.</i> (2015) Brasil ¹⁰	Estudo transversal	172 ♀ e ♂ de 12-17 anos	Analisar a situação da violência sexual contra adolescentes	Sexo feminino: 94,8%, 12-14 anos: 70,4%. Perpetrador: único 66,9%. Reincidência da violência: 41,3%. Consequências: estresse pós-traumático 40,7%, transtorno comportamental 11,1% e gravidez 8,7%.
Sam-Soto S, <i>et al.</i> (2015) México ¹⁶	Estudo transversal	165 gestantes 10-16 anos	Analisar ganho de peso materno, peso e estatura dos neonatos entre gestantes com história ou não de estupro	Prevalência de estupro: 33,3% (55). Agressor: 32% desconhecidos, 68% familiares (32% parceiro - incluindo promoção de prostituição). O grupo estupro teve > prevalência de HPV, os neonatos pesaram 200g a menos (p=0,002) e 2 cm a

				menos ($p=0,001$), o ganho de peso gestacional foi 5 kg < ($p=0,005$),
Walsh K, <i>et al.</i> (2014) EUA ¹⁷	Coorte	204 gestantes de 14-19 anos	Avaliar associação entre abuso sexual infantil x estresse e alterações de humor na gravidez	Abuso sexual na infância: 25%. Estas relataram maior estresse no 1º trimestre da gravidez. O abuso sexual foi indiretamente associado a alterações de humor.
Madigan S, <i>et al.</i> (2014) Canadá ¹⁸	Metanálise	75.390 ♀ adolescentes	Analisar associação entre abuso sexual, físico, emocional e negligência com aumento da GA	Associação com GA: abuso sexual (OR=2,06, IC95% 1,75-2,38), abuso físico (OR=1,48, IC95% 1,24-1,76), abuso físico e sexual (OR=3,83, IC95% 2,96-4,97). Abuso emocional e negligência não significativos.
Baba S, <i>et al.</i> (2014) Japão ¹⁹	Estudo transversal	428 abortos e 51 NV de mães de 10-14 anos	Analisar tendência de aborto, taxa de natalidade e abuso sexual infantil (2003-2010)	A taxa de aborto aumentou 5,3% e a taxa de natalidade de 10-14 anos aumentou 2,3%. A taxa de gravidez precoce na adolescência mostrou correlação positiva significativa com a taxa de crimes de bem-estar social e de delinquência juvenil no ensino médio, mas não com a taxa de abuso sexual infantil.
Noll JG, <i>et al.</i> (2013) EUA ²⁰	Coorte	435 adolescentes nulíparas	Avaliar associação entre maus tratos na infância e gravidez na adolescência	43% brancas e 48% afrodescendentes. Meninas maltratadas tiveram duas vezes mais chance de gravidez na adolescência (OR=2,17). As taxas de natalidade foram mais altas para mulheres abusadas sexualmente e negligenciadas.
Young ME, <i>et al.</i> (2011) EUA ²¹	Estudo transversal	1790 ♀ entre 18-22 anos	Analisar a relação entre abuso sexual prévio e gravidez precoce	Mulheres que sofreram abuso sexual apenas na infância tiveram risco 20% maior de gravidez. Se o abuso foi na adolescência, o risco foi 30% maior. As que sofreram abuso sexual na infância e adolescência tiveram risco 80% maior de engravidar.
Speizer IS, <i>et al.</i> (2009) África do Sul ²²	Estudo transversal	6217 ♀ jovens	Analisar a relação entre viver em comunidades com alta prevalência de violência sexual e risco de gravidez indesejada e IST	Prevalência de HIV: 21% das ♀. Jovens de comunidade com > índice de violência sexual tiveram chance > de gravidez na adolescência ou de serem HIV+, assim como menos probabilidade de usar preservativo.

Essabar L, <i>et al.</i> (2015) Marrocos ²³	Estudo transversal	311 casos de abuso sexual de crianças e adolescentes	Destacar as características epidemiológicas e consequências físicas e emocionais negativas em crianças vítimas de abuso sexual	Vítimas: 15% 0-5 anos, 48% 6-10 anos, 24% 11-15 anos, 72% baixa classe social. Exame físico: achados inespecíficos 50% (vulvovaginite, eritema, fissuras anais e cicatrizes perianais), sinais de violência física adicional 11%. 3 tentativas de suicídio, 5 gestações, 3 casos de IST (HIV e HPV).

De acordo com os resultados dos estudos selecionados, foi possível identificar como os principais fatores de risco para gravidez na adolescência: a ocorrência de negligência, maus-tratos, violência doméstica e estupro na infância e/ou na adolescência. Também se evidenciou associação entre a gravidez, o estupro e as infecções sexualmente transmissíveis. Na análise das intercorrências da gravidez destacam-se o estresse pós-traumático, a manutenção ou não da gestação, a tentativa de suicídio e a persistência da violência.

No Brasil, Souto *et al.* estudaram o perfil das 31.611 mães menores de 14 anos que tiveram filhos entre 2011 e 2015. Evidenciaram que 67,5% eram negras, 39,4% moravam no Nordeste e 76,1% eram solteiras. A prevalência de gravidez como consequência de estupro notificado é descrita no Brasil em apenas 4% e a profilaxia de IST e gravidez indesejada ocorreu em somente 6,4% das vítimas. A repetição da violência é referida em 58% dos casos.⁵

Adolescentes submetidas a estupro apresentaram duas vezes mais chance de engravidar,^{18,20} enquanto as mulheres que sofreram abuso sexual apenas na infância tiveram risco 20% maior de gravidez.²¹

Como repercussões da violência na gravidez destacam-se maior taxa de cesárea, início tardio e menor número de consultas pré-natais, baixo peso ao nascer e índice de Apgar mais baixo do que de mães sem história de estupro.⁵

DISCUSSÃO

A literatura aponta ser o sexo feminino o mais suscetível à violência sexual e os homens os principais autores de agressão. Isso pode ser explicado principalmente pela relação desigual de poder, com submissão e opressão de gênero existente entre o binômio homem-mulher e aos valores patriarcais da sociedade.¹⁻⁶ As crianças e adolescentes são os mais vulneráveis pela dificuldade de reagir e pela dependência econômica, já que na grande maioria das vezes, o agressor é um familiar ou conhecido¹⁰

e as sequelas podem permanecer por toda a vida, representando repercussões na saúde física e mental desses jovens¹

Tal problemática ainda é pouco notificada e uma minoria dos casos chega aos serviços de saúde por questões relacionadas a medo, vergonha e estereótipos associados.¹⁰

A alta prevalência de gravidez como consequência de violência sexual pode estar associada ao não uso de preservativo por parte do agressor, assim como à demora quanto à procura do serviço de saúde após a ocorrência da violência, o que pode inviabilizar a administração da anticoncepção de emergência.^{1,5,10} Essa realidade permite refletir sobre o conhecimento dessas mulheres acerca dos serviços de saúde que prestam cuidados em situação de violência sexual, reforçando a necessidade da divulgação desses serviços. Além disso, as questões pessoais, familiares, culturais podem interferir nessa chegada ao serviço de saúde. Em função da gravidade do problema por acarretar violação dos direitos humanos e ao impacto físico, psíquico e social, a OPAS e a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹ reconhecem a violência sexual como um problema de saúde pública global.

Os fatores de risco relacionados à gravidez na adolescência incluem a baixa escolaridade, sexarca antes de 15 anos, a ausência de companheiro, a história materna de gravidez na adolescência, falta de conhecimento e de acesso aos métodos anticoncepcionais, abandono escolar, ausência de planos futuros, baixa autoestima, abuso de álcool e drogas. Acrescentam-se a estes a violência familiar, negligência, maus-tratos e estupro na infância e/ou na adolescência, como identificado neste estudo.^{15,18,21,24}

As meninas expostas precocemente à violência apresentam carência afetiva, o que predispõe à busca por relacionamentos sexuais precoces.^{18,22} Da mesma forma, pobreza, imaturidade biopsicossocial, dependência econômica, não reconhecimento da legitimidade do exercício sexual, consumo de álcool e drogas culminam em sexarca precoce.²⁵ A média de idade de iniciação sexual, entre meninas, no Brasil, é de 15 anos. No entanto, dados da Pense 2012 apontaram que 13,7% das adolescentes menores de 13 anos já tiveram relação sexual alguma vez na vida, sendo que 9,6% são crianças menores de 12 anos de idade.²⁶ Tal precocidade precipita comportamentos sexuais de risco, levando à gravidez na adolescência, às IST e, nos últimos anos, a feminização da Aids, mais intensa entre 13 e 19 anos.^{27,28}

Deficiências neurológicas, baixo desempenho acadêmico, uso de substâncias,

delinquência e várias formas de psicopatologia, outras consequências da violência, também podem afetar a tomada de decisão eficaz que, por sua vez, também levam a comportamento sexual inseguro. Finalmente, o trauma do abuso precoce, incluindo sentimentos de traição, culpa, estigmatização e impotência, podem ter efeitos profundos nos esquemas cognitivos de mulheres jovens (desconexão interpessoal patogênica, rejeição e vulnerabilidade a danos) aumentando o comportamento sexual cujos resultados incluem a gravidez na adolescência.^{18,29,30}

No Brasil, a prevalência de gravidez como consequência de estupro notificado é de 4%. Isso reforça a ocorrência da subnotificação dos casos de estupro, pois estudos isolados mostraram prevalência de gravidez em adolescentes submetidas à violência entre 8,7% (Mato Grosso do Sul) e 31% (Fortaleza).^{8,10} A prevalência de gravidez como consequência da violência sofrida pelas meninas também foi alta em outros países: 21,5% na Colômbia¹⁵ e 33% no México.¹⁶

O perfil das adolescentes que engravidaram em situações de violência mostra que a maioria é negra e solteira.^{5,8} Nos Estados Unidos, Noll *et al.* descreveram também que a maioria das mães entre 14 e 17 anos era afrodescendente.²⁰

Estudo na Costa Rica em uma organização para mães adolescentes relatou que 95% das mães com menos de 15 anos foi vítima de incesto.²³ A prevalência de IST em crianças vítimas de abuso sexual depende do tipo de exposição abusiva, sintomas genitais, atividade sexual consensual anterior em adolescentes e prevalência regional de IST em adultos.³¹ Desta forma, a vítima abusada sexualmente encontra-se em situação de vulnerabilidade ao HIV/Aids por falta de autonomia sobre seu corpo e falta de poder de negociação em práticas sexuais seguras. Segundo Drezett, entre 28% a 60% das vítimas de violência sexual serão comprovadamente infectadas por uma IST. O risco de contrair HIV na violência sexual ainda não está bem estabelecido.³² Os poucos estudos confiáveis apresentam taxas de soroconversão pós-abuso entre 0,8% e 1,6%. Nas crianças, apesar das escassas informações, essa possibilidade é cada vez mais reconhecida.³³ Essabar *et al.* encontraram um caso de infecção pelo HIV e um caso de verrugas anais pelo HPV.²³

As causas e consequências da gravidez na adolescência têm sido tema de muitas pesquisas, discussões políticas e debates. Alguns estudos sugerem que a gravidez na adolescência compromete as perspectivas educacionais e as oportunidades econômicas das mulheres, e outros trabalhos indicam que a gravidez na adolescência é um marcador dessas condições, e não uma causa subjacente delas. Parece haver

consenso, no entanto, que a gravidez na adolescência está associada a más condições socioeconômicas, baixas habilidades parentais, maior probabilidade de entrar em cadeias produtivas de subemprego ou outras formas instáveis de relações de trabalho; família e tensões emocionais; e reorganizar ou desviar-se dos projetos vitalícios.^{15,18,19,34,35}

A ameaça e a experiência da violência sexual e física são barreiras à capacidade de mulheres jovens de praticar sexo seguro (conhecer o HIV, permanecer abstinentes ou usar preservativos). Speizer *et al.* concluíram, em pesquisa na África do Sul, que a probabilidade de mulheres jovens serem HIV-positivo é significativamente maior em comunidades violentas e que aquelas que sofreram abuso sexual têm menores chances de usar preservativos em relações futuras.²² No Brasil, estudo semelhante observou a associação entre pobreza/violência/sexo feminino e maior risco de IST/Aids. Adolescentes são as principais vítimas de violência sexual, inclusive exploração sexual comercial, em geral têm parceiros mais velhos, portanto, pouco poder de decisão quanto ao uso de preservativo em relações sexuais.^{22,28}

Além dos resultados sociais, a maternidade na adolescência gera resultados psicológicos e de saúde adversos. Comparadas às mães adultas, as adolescentes apresentam menor número de consultas pré-natais, têm maior índice de prematuridade e seus bebês correm maior risco de baixo peso ao nascer, mortalidade infantil, hospitalizações e consultas de emergência. Soma-se a estes fatos, o risco de um aborto inseguro.^{15,18,19,34,35} Sam-Soto *et al.* compararam gestantes com história ou não de estupro e observaram que aquelas que sofreram abuso tiveram menor ganho de peso gestacional, seus neonatos tiveram menor altura e peso ao nascer além de maior incidência de parto prematuro e cesáreas.¹⁶

As complicações psicológicas na gestação de mulheres vítimas de estupro foram avaliadas por Walsh *et al.* que verificaram maior estresse relatado no 1º trimestre, enquanto Justino *et al.* relataram estresse pós-traumático e transtorno comportamental.¹⁷ Já, Essabar *et al.* descreveram sinais de violência física adicional, homicídios e tentativas de suicídio.²³

CONCLUSÕES

A violência sexual pode resultar em gravidez indesejada, IST, resultados perinatais desfavoráveis, além de comprometimento da saúde física e mental e até morte por suicídio ou homicídio. O abuso sexual contra crianças e adolescentes têm consequências substanciais para os indivíduos afetados e também para a sociedade

como um todo. Esta situação não pode mais ser ignorada. Esforços têm sido realizados, mas é necessário ampliar os programas de prevenção e de intervenção para reduzir tal agravo e proteger nossos jovens.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), 2017. Folha informativa - Violência contra as mulheres. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5669:folha-informativa-violencia-contra-as-mulheres&Itemid=820
2. World Health Organization (WHO), 2016. INSPIRE: Seven Strategies for Ending Violence Against Children. ISBN 9789241565356. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/justice-and-prison-reform/Child-Victims/Report_in_Spanish.pdf. Acesso em 22Nov2019.
3. Contreras JM, Bott S, Guedes A, Dartnall E. Violência Sexual na América Latina e no Caribe: uma análise de dados secundários. Pretoria: Iniciativa de Pesquisa sobre Violência Sexual; 2010.
4. Hillis S, Mercy J, Amobi A, Kress H. Global prevalence of past-year violence against children: a systematic review and minimum estimates. *Pediatrics*. 2016; 137(3): e20154079. doi: 10.1542/peds.2015-4079.
5. Souto RMCV, Porto DL, Pinto IV, Vidotti CCF, Barufaldi LA, Freitas MG, et al. Estupro e gravidez de meninas de até 13 anos no Brasil: características e implicações na saúde gestacional, parto e nascimento. *Cien Saúde Colet*. 2017; 22(9):2909-18. doi: 10.1590/1413-81232017229.13312017.
6. Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF). Ending violence against children: six strategies for action. New York: UNICEF; 2014.
7. Brasil. (2009, 10 de agosto). Lei Nº 12.015, de 7 de agosto de 2009. Altera o Título VI da Parte Especial do Decreto-Lei no 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Código Penal, e o art. 1º da Lei no 8.072, de 25 de julho de 1990, que dispõe sobre os crimes hediondos, nos termos do inciso XLIII do art. 5º da Constituição Federal e revoga a Lei no 2.252, de 1º de julho de 1954, que trata de corrupção de menores. *Diário Oficial da União*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Lei/L12015.htm. Acesso em 22Nov2019.
8. Nunes MCA, Lima RFF, Moraes NA. Violência Sexual contra Mulheres: um Estudo Comparativo entre Vítimas Adolescentes e Adultas. *Psicologia: Ciência e Profissão*. 2017; 37(4):956-69. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1590/1982-3703003652016>.
9. Bueno S, Pereira C, Neme C. A invisibilidade da violência sexual no Brasil. *Anuário Brasileiro de Segurança Pública*. 2019: 116-21. Disponível em <http://www.forumseguranca.org.br>.
10. Justino LCL, Nunes CB, Gerk MAS, Fonseca SSO, Ribeiro AA, Paranhos Filho AC. Violência sexual contra adolescentes em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. *Rev Gaúcha Enferm*. 2015; 36(spe):239-46.
11. Deslandes SF, Vieira LJES, Cavalcanti LF, Silva RM. Atendimento à saúde de crianças e adolescentes em situação de violência sexual, em quatro capitais brasileiras. *Interface comun. saúde educ*; 2016; 20(59):865-77.
12. Santos J, Drezett J, de Loiola Alves A. Características sociodemográficas de

migrantes bolivianas com gestação decorrente de violência sexual atendidas em serviço público de referência para abortamento legal, São Paulo, Brasil, 2002-2014. *Reprodução & Climatério*. 2015; 30(1):25-32.

13. Lacerda IMS, Monteiro DLM, Souza FM, Miranda FRD, Auar DF, Rodrigues NCP. O aumento da taxa de gravidez entre adolescentes de 10 a 13 anos no Brasil. *Anais da SEMIC- UERJ*, 2019.

14. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (Tabnet) – Estatísticas vitais. Sistema de Informações sobre nascidos vivos (SINASC). Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936>.

15. Martinez MR, Numa LT, Bernal DR, Galvis YT, Sierrab G. Sexual abuse and neglect situations as risk factors for adolescent pregnancy. *Rev Colomb Psiquiat*. 2017; 46(2):74–81.

16. Sam-Soto S, Sámano R, Flores-Ramos M, Rodríguez-Bosch M, García-Salazar D, Hernández-Mohar G, et al. Weight gain during pregnancy and perinatal outcomes in pregnant adolescents with a history of sexual abuse. *Nutr Hosp*. 2015;32(3):1075-81. doi: 10.3305/nh.2015.32.3.9377.

17. Walsh K, Basu A, Monk C. The Role of Sexual Abuse and Dysfunctional Attitudes in Perceived Stress and Negative Mood in Pregnant Adolescents: An Ecological Momentary Assessment Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(5):327-32. Doi:10.1016/j.jpaga.2014.09.012.

18. Madigan S, Wade M, Tarabulsy G, Jenkins JM, Shouldice M. Association between abuse history and adolescent pregnancy: a meta-analysis. *J Adolesc Health*. 2014; 55(2):151-9. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.05.002.

19. Baba S, Goto A, Reich MR. Recent pregnancy trends among early adolescent girls in Japan. *Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):125-32. doi: 10.1111/jog.12138.

20. Noll JG, Shenk CE. Teen birth rates in sexually abused and neglected females. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1181-7. doi: 10.1542/peds.2012-3072.

21. Young ME, Deardorff J, Ozer E, Lahiff M. Sexual abuse in childhood and adolescence and the risk of early pregnancy among women ages 18-22. *J Adolesc Health*. 2011; 49(3):287-93. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.12.019.

22. Speizer IS, Pettifor A, Cummings S, Macphail C, Kleinschmidt I, Rees HV. Sexual violence and reproductive health outcomes among South African female youths: a contextual analysis. *Am J Public Health*. 2009;99 Suppl 2:S425-31. doi: 10.2105/AJPH.2008.136606.

23. Essabar L, Khalqallah A, Dakhama BS. Child sexual abuse: Report of 311 cases with review of literature. *Pan Afr Med. J*. 2015;0:47. doi: 10.11604/pamj.2015.20.47.4569.

24. Amorim MM, Lima L de A, Lopes CV, Araújo DK, Silva JG, César LC, et al. Fatores de risco para a gravidez na adolescência em uma maternidade-escola da Paraíba: estudo caso-controle. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(8):404-10. Portuguese.

25. Teixeira AS, Taquette SR. Violence and unsafe sexual practices in adolescents under 15 years of age. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(4):440-6.

26. Oliveira-Campos M, Nunes ML, Madeira FC, Santos MG, Bregmann SR, Malta DC et al. Comportamento sexual em adolescentes brasileiros, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol* 2014; 17(Supl. 1):116-30.

27. Borges AL, Schor N. Início da vida sexual na adolescência e relações de gênero: um estudo transversal em São Paulo. *Cadernos de Saúde Pública*. 2005; 21(2):499-507.
28. Taquette SR, Ruzany MH, Meirelles Z, Ricardo I. Relacionamento violento na adolescência e risco de DST/AIDS. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(5):1437-44.
29. Yamaguchi K, Kandel D. Drug use and other determinants of premarital pregnancy and its outcome: A dynamic analysis of competing life events. *J Marriage Fam* 1987; 49:257e70.
- 30- Wright MOD, Crawford E, Del Castillo D. Childhood emotional maltreatment and later psychological distress among college students: The mediating role of maladaptive schemas. *Child Abuse Negl* 2009; 33:59e68.
31. Bechtel K. Sexual abuse and sexually transmitted infections in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22 (1):94-9. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833502ad.
32. Drezett J, Caballero M, ara Juliano Y, Prieto ET, Marques JA, Fernandes CE. Estudo de mecanismos e fatores relacionados com o abuso sexual em crianças e adolescentes do sexo feminino. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77 (5):413-9.
33. Silva JM, Silva CRC. HIV/Aids e violência: da opressão que cala à participação que acolhe e potencializa. *Saúde Soc*. 2011; 20(3):635-46.
34. Sedgh G, Finer LB, Bankole A, Eilers MA, Singh S. Adolescent pregnancy, birth, and abortion rates across countries: levels and recent trends. *J Adolesc Health*. 2015 Feb;56(2):223-30. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.09.007.
35. Goicolea I, Wulff M, Öhman A, San Sebastian M. Risk factors for pregnancy among adolescent girls in Ecuador's Amazon basin: a case-control study. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 26(3):221-8.

OS PRINCÍPIOS DA PSIQUIATRIA PROPOSTO PELO RESEARCH DOMAIN CRITERIA

PRINCIPLES OF PSYCHIATRY PROPOSED BY RESEARCH DOMAIN CRITERIA

Jairo Tomás de Freitas Filho¹; Dartagnan R. Rodrigues²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Palavras Chaves: transtornos mentais, research domain criteria (RDoC), diagnóstico.
Keywords: mental disorders, research domain criteria (RDoC), diagnosis.

RESUMO

Introdução: A psiquiatria vive hoje um momento em que há debates sobre suas metodologias, as análises filosóficas e históricas. O Research Domain Criteria foi criado nesse contexto, com intenção de desenvolver, para propósito de pesquisa, novas formas de classificação de transtornos mentais baseados em dimensões comportamentais e aferições biológicas. **Objetivos:** O objetivo do estudo foi realizar uma revisão bibliográfica acerca do projeto Research Domain Criteria (RDoC), contemplando suas características, e o seu potencial em reformular os princípios adotados atualmente na psiquiatria. **Métodos:** O trabalho corresponde a uma revisão bibliográfica sobre o tema exposto. O material para revisão da literatura foi selecionado a partir de pesquisa no site de busca Google acadêmico e em bibliotecas virtuais: PubMed, Scielo, Bibliomed e BVS. **Resultados:** Os Critérios de Domínio de Pesquisa (RDoC) tentam reconceituar transtornos psiquiátricos em construções dimensionais funcionais transdiagnósticas baseadas em medidas neurobiológicas e comportamento observável. Ao compreender a neurobiologia e a fisiopatologia subjacentes dos processos relevantes, o RDoC visa promover o desenvolvimento de biomarcadores para predição de doenças e resposta ao tratamento. **Conclusão:** A psiquiatria passa por um momento de revolução em seus conceitos, novos pontos de vistas estão sendo discutidos. O RDoC ser apresentado como um projeto que contribui para o avanço dessa área.

ABSTRACT

Background: Psychiatry is currently experiencing a time when there are debates about its methodologies, such as philosophical and historical analyzes. The Research Domain Criteria (RDoC) was created in this context with the intention of developing, for research

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

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

purposes, new ways of classifying mental disorders based on behavioral dimensions and biological measurements. **Objectives:** The aim of this study was to perform a literature review about the RDoC project, considering its characteristics and its potential to reformulate the principles currently adopted in psychiatry. **Methods:** The work corresponds to a bibliographical review about the exposed subject. The literature review material was selected from research on the Google Scholar search site and virtual libraries: PubMed, SciELO, Bibliomed and VHL. **Results:** The RDoC tries to reconceptualize psychiatric disorders in transdiagnostic functional dimensional constructions based on neurobiological measures and observable behavior. By understanding the underlying neurobiology and pathophysiology of relevant processes, RDoC aims to promote the development of biomarkers for disease prediction and response to treatment. **Conclusion:** Psychiatry is going through a moment of revolution in its concepts, new points of view are being discussed. The RDoC puts itself as a project that contributes to the advancement of this area.

INTRODUÇÃO

A psiquiatria vive hoje um momento em que há debates sobre suas metodologias, análises filosóficas e históricas. Os problemas que compreendem sua validação ganharam ênfase. Essas demandas ganharam foco no início desse século, no período em que estavam sendo realizadas as discussões para a revisão e atualização do Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders (DSM)-IV.¹

Diante disso, em 2008, Thomas Insel, então diretor do National Institute of Mental Health (NIMH), propôs impulsionar a psiquiatria para a chamada “medicina de precisão”, criando o Research Domain Criteria (RDoC), distanciando-se da ideia do DSM.¹

O RDoC foi criado com a intenção de desenvolver, para propósito de pesquisa, novas formas de classificação de transtornos mentais baseados em dimensões comportamentais e aferições biológicas.¹ O RDoC procura desdobrar sistemas de diagnóstico baseados em sintomas, para explicar os mecanismos biológicos implícitos aos transtornos psiquiátricos, uma forma que se alinha bem ao conceito de endofenótipo, com finalidade de desenvolver biomarcadores para predição e tratamento de doenças.²

A mudança do paradigma veio acompanhado de críticas ao modelo categórico do diagnóstico psiquiátrico (representado pelo DSM), que atualmente é o mais difundido e utilizado na prática clínica em todo mundo. O DSM, foi comparada a um dicionário, com intenção de criar um simples conjunto de definições e termos para reparar a deficiência na validação diagnóstica.¹

Atribui-se a falha do atual modelo o fato de ser baseado em sinais e sintomas e não em endofenótipos, e devido a isso não conseguir atingir os verdadeiros mecanismos das disfunções nos transtornos mentais.¹

Outra questão sobre o modelo categórico em que são levantadas críticas são em relação a não abranger e introduzir os avanços alcançados pela ciências básicas (genética, ciência comportamental, neurociência) à prática clínica levando a poucas inovações na terapêutica.¹

Contudo, o DSM foi revolucionário e tem grande importância na psiquiatria, possibilitou determinar e comparar a frequência e o impacto dos transtornos mentais no mundo, além de facilitar a comunicação entre profissionais e ajudar na formulação de planos terapêuticos.² Desde sua introdução, colaborou profundamente para uma linguagem internacional comum para definir e conceituar transtornos psiquiátricos.³

OBJETIVO

O objetivo do estudo foi realizar uma revisão bibliográfica acerca do projeto Research Domain Criteria (RDoC), contemplando suas características e o seu potencial em reformular os princípios adotados atualmente na psiquiatria.

MÉTODOS

O trabalho corresponde a uma revisão bibliográfica sobre o tema exposto. O material para revisão da literatura foi selecionado a partir de pesquisa no site de busca Google acadêmico e em bibliotecas virtuais: PubMed, Scielo, Bibliomed e BVS, que possibilita acesso à Lilacs e Medline. Na pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: RDoC, psiquiatria, diagnóstico e as expressões equivalentes em inglês e espanhol. Como filtro foram usados artigos publicados desde 2009. Foram encontrados 116 artigos e dentre esses selecionados 17.

CONTEXTUALIZAÇÃO

No período pós-guerra foi visto a necessidade estabelecer uma metodologia para fazer diagnóstico em psiquiatria, para isso, o Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders (DSM)-I foi criado. Durante a década de 1970, a psiquiatria americana estava passando por uma grave "crise de legitimação", o DSM-III nasceu nesse contexto e seria entendido e usado por todos, na prática clínica, na educação médica, em pesquisa e em epidemiologia, para melhorar a comunicação. Na época, o DSM-III tinha o objetivo explícito de se adequar aos princípios da medicina baseada em evidências. Na psiquiatria, o modelo médico baseado em evidências demonstra a intuição, a

experiência clínica não sistemática e a fundamentação fisiopatológica como base suficiente para a tomada de decisão clínica e enfatiza o exame de evidências de pesquisas clínicas.⁴

Comum a todas as edições do DSM é o caráter categórico do diagnóstico: os vários distúrbios são mais ou menos síndromes clínicas distintas que podem ser descritas empiricamente. No entanto, foi a terceira edição (1980) do manual que revolucionou a psiquiatria diagnóstica na América e internacionalmente. O DSM-III (assim como seus sucessores) diferia de seus antecessores principalmente de duas maneiras: primeiro, era teórico no que se refere à etiologia dos distúrbios (principalmente evitando as hipóteses etiológicas psicanalíticas que constituíam grande parte do DSM-I e II) e, segundo, os diagnósticos não se baseavam em descrições gerais de síndromes clínicas, embora representativas, eram critérios de diagnóstico objetivos.⁴

No modelo categórico, os distúrbios individuais são considerados unidades discretas - “você o tem ou não.” O DSM-V afirma sobre isso: “as evidências científicas colocam muitos, se não a maioria, distúrbios em um espectro com relações estreitamente relacionadas. Distúrbios que compartilham sintomas, fatores de risco genéticos e ambientais compartilhados” e “passamos a reconhecer que os limites entre os distúrbios são mais porosos do que o inicialmente percebido”.⁵ Isso leva a um problema fundamental. Como a esmagadora maioria dos transtornos psiquiátricos examinados até agora usando métodos de associação parece ser de natureza dimensional, consequentemente todas as suas categorizações se tornam artificiais e discutíveis. Embora o DSM-V tenha dado um passo modesto em direção a uma abordagem mais dimensional, seu núcleo permanece categórico.^{3,6}

Os mecanismos biológicos subjacentes aos diagnósticos psiquiátricos não estão bem definidos. O diagnóstico clínico baseado em sistemas categóricos exhibe altos níveis de heterogeneidade e comorbidades.² Como essencialmente todas as doenças poligênicas heterogêneas, os distúrbios psiquiátricos são mal capturados como categorias (que assumem descontinuidades significativas entre as condições “bem” e “doentes” e entre dois distúrbios).⁷ Além disso, dada a complexidade do cérebro, os diagnósticos categóricos também apresentam altos níveis de heterogeneidade em termos de perfil dos sintomas, causalidade, psicopatologia e resposta ao tratamento. De fato, muitos fenômenos variam continuamente dentro e entre pacientes psiquiátricos e na população em geral e se tornam patológicos apenas nos extremos de uma distribuição normal.²

RESULTADOS

No sistema de diagnóstico atual, no DSM-V, as amplas categorias de transtornos de ansiedade e humor oferecem uma terminologia confiável para a comunicação entre os médicos. Porém, o DSM-V (e edições anteriores) não foi projetado para refletir categorias válidas em termos de função neural subjacente. Pelo menos 50% das pessoas têm diagnósticos simultâneos de mais de uma categoria de ansiedade e transtorno do humor. Devido à heterogeneidade dessas categorias, também é possível que duas pessoas sejam diagnosticadas com um transtorno de ansiedade, mas compartilhem apenas um sintoma, e o mesmo ocorre com os transtornos depressivos. Indivíduos diagnosticados com transtornos de ansiedade e depressão e sua comorbidade também são comumente tratados com os mesmos medicamentos ou terapias comportamentais, refletindo nossa compreensão limitada dos mecanismos subjacentes distintos que podem servir como alvos para cada intervenção.⁸⁻⁵

Para ilustrar, considere o Transtorno da Personalidade Borderline (TPB). Essa classificação consiste em nove critérios de diagnóstico, dos quais um mínimo de cinco precisa estar presente para o diagnóstico de TPB. Um algoritmo de combinação numérica simples leva a um número impressionante de 256 apresentações distintas de TPB. Devido a essa natureza camaleônica, a validade diagnóstica do distúrbio torna-se questionável. Surpreendentemente, esse número é relativamente pequeno quando comparado a outras condições, por exemplo, existem 636.120 maneiras de ter transtorno de estresse pós-traumático.^{3,5}

A sobreposição de supostos diagnósticos psiquiátricos distintos foi demonstrada no circuito genético, molecular, celular, no cérebro, na fisiopatologia e em níveis psicológicos.²

Além do mais, geralmente, um diagnóstico psiquiátrico é considerado descritivo. O clínico descreverá uma síndrome (sua natureza, período de tempo e gravidade) dentro da estrutura de um distúrbio e geralmente incluirá um diagnóstico diferencial, fatores predisponentes de proteção ou vulnerabilidade e fatores provocadores ou de manutenção. Dentro da estrutura do DSM-V, é adotada uma “abordagem semelhante à formulação de casos clínicos” (American Psychiatric Association, 2013, p. 19). Evidentemente, um diagnóstico descritivo tem caráter hipotético. Consiste na hipótese do clínico e baseia-se em suas considerações profissionais, de acordo com os fatores acima mencionados. Uma vez que o clínico formulou um diagnóstico descritivo, ele é complementar “traduzido” em uma classificação do DSM-V. Aqui reside o problema. Para

o leigo, a existência dessa distinção entre diagnóstico e classificação é geralmente desconhecida. Antes do tratamento, o clínico dará ao cliente uma classificação dos problemas psiquiátricos existentes e o cliente poderá atribuir mais significado do que o apropriado, promovendo, assim, o risco de reificação.³

Críticas ao DSM hoje prevalecem, tradicionalmente o diagnóstico baseado nele dispõe de problemas como hiponarratividade, “morte da fenomenologia”, e uma super fragmentação questionável válida do diagnóstico. Recentemente, e especialmente após o surgimento da 5ª edição do DSM (2013), as críticas se concentram em tais questões como falta de validade, por não ter adotado um modelo dimensional, sem depender adequadamente da genética e neurobiologia, e impedindo, em vez de facilitar, a pesquisa sobre a etiologia dos transtornos mentais, o DSM vem se tornando uma “prisão epistêmica”. Os problemas anteriores parecem derivar do fato de que os critérios operacionalistas são frequentemente adotados acriticamente como a autoridade suprema no diagnóstico, de ser meramente guias, como pretendido original e explicitamente.⁴

Ademais, o diagnóstico de distúrbios psiquiátricos, em que os distúrbios são definidos como unidades nosológicas com uma única causa, um único substrato orgânico e um único curso de tempo, tem sido problemático há séculos. O campo da psiquiatria sempre foi ambivalente em relação ao desejo de seguir um modelo médico, mas afligido por suas definições de patologia. A definição de um distúrbio psiquiátrico no DSM-V oferece pouco espaço para uma patogênese bem definida e uma demarcação severa das síndromes. Isso se reflete no DSM-V, onde declara: “Um distúrbio mental é uma síndrome caracterizada por distúrbio clinicamente significativo na cognição, regulação emocional ou comportamento de um indivíduo que reflete uma disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacentes aos transtornos mentais”. Uma consequência infeliz e reconhecida dessa definição no sistema atual é que muitos sintomas se sobrepõem às categorias de transtornos psiquiátricos e os pacientes acabam sendo diagnosticados com muitos distúrbios comórbidos.³

Apesar de extensas pesquisas e descobertas na área de Neurociência, Genética, Psiquiatria Molecular Celular e estudos em psicopatologia descritiva, o ensino e a prática da psiquiatria não integram totalmente esses avanços lado a lado com o DSM.⁹

Contudo, desde 1980, o DSM tem sido uma ferramenta de valor inestimável: suas categorias de diagnóstico facilitam o diagnóstico, decisões clínicas, pesquisas

sobre tratamento de transtornos mentais, treinamento médico, epidemiologia, bem como a avaliação de questões como eficácia do tratamento, evolução clínica, remissão, recidiva e prognóstico de transtornos mentais.⁴

Além do mais, não é correto afirmar que o DSM não possui validade. Pois, muitas categorias do DSM, como depressão maior, transtorno do pânico, transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo e esquizofrenia, exibem claramente pelo menos alguma validade, como demonstrado por relações consistentes com indicadores laboratoriais, correlatos biológicos, história natural e histórico familiar. Por exemplo, embora o diagnóstico de esquizofrenia no DSM quase certamente abranja uma variedade heterogênea de condições sobrepostas, esse diagnóstico está associado a certos correlatos externos, como disfunção suave do movimento ocular, aumento ventricular, um curso crônico e frequentemente recorrente e uma história familiar de esquizofrenia entre parentes biológicos.¹⁰

Além disso, o desenvolvimento de listas de terapias com suporte empírico, que são tratamentos psicológicos que demonstraram ser eficazes para distúrbios específicos (por exemplo, terapia cognitivo-comportamental para depressão maior e tratamento de controle de pânico para transtorno de pânico) é um testemunho da validade do tratamento de pelo menos algumas categorias do DSM. Se o DSM fosse totalmente desprovido de validade, não era possível identificar intervenções psicológicas que são diferencialmente eficazes para diferentes condições.¹⁰

Claramente, é vital que os médicos tenham pleno conhecimento dos sistemas categóricos e estejam cientes das versões atualizadas, como o DSM-V. Mas o desenvolvimento de novos conceitos de abordagem são necessários, um modelo com estrutura dimensional pode ser importante e servir como uma estrutura para o progresso da psiquiatria.²

Diante dessa situação e da necessidade do avanço na conceituação de transtornos psiquiátricos surgiu em 2009 o projeto Research Domain Criteria (RDoC), criado pelo National Institute of Mental Health (NIMH). Em contraste com a abordagem diagnóstica categórica, a matriz RDoC tenta reconceptualizar transtornos psiquiátricos em construções dimensionais funcionais trans-diagnósticas agrupadas em domínios como valência negativa, valência positiva, processamento cognitivo, social e sistemas de excitação/regulação, examinada em unidades de análise de genes, moléculas, células, circuitos, na fisiologia, comportamento e auto-relato. Assim, o RDoC visa estender sistemas de diagnóstico baseados em sintomas, para elucidar os mecanismos

biológicos subjacentes aos transtornos psiquiátricos, uma abordagem que se alinha bem ao conceito de endofenótipo, com o objetivo de desenvolver biomarcadores para predição e tratamento de doenças resposta.^{2,11}

O projeto RDoC é um sistema de classificação muito diferente do DSM e do Código Internacional de Doenças (CID), não se destina a diagnósticos, mas, principalmente, para facilitar a tradução dos achados da pesquisa básica em neurociência para diagnóstico e tratamento clínico. O RDoC, portanto, fornece uma maneira complementar de classificar doenças mentais, ou seja, com base em medidas comportamentais e neurobiológicas de natureza dimensional, que não se destinam a substituir o DSM e o CID.⁷

O incentivo a pesquisas está sendo reorientado ao projeto RDoC. Esse projeto visa estabelecer as origens causais de doenças mentais. O objetivo é fornecer uma base de conhecimento para futuras revisões do DSM e do CID. Os pesquisadores do RDoC geralmente assumem que as categorias psiquiátricas do DSM são falhas e precisam ser substituídas.¹² O RDoC libera investigadores clínicos das atuais categorias de diagnóstico e incentiva os pesquisadores a identificar mecanismos moleculares ou neurais de domínios específicos do funcionamento cerebral, mais do que criar modelos de doenças.¹³

A estrutura RDoC oferece uma abordagem neurocientificamente fundamentada para conectar a prática clínica à neurociência. É operacionalizado através da matriz RDoC, projetada para promover testes e aprimoramentos contínuos.¹⁴

As dimensões biocomportamentais capturadas pelo RDoC são mensuráveis e estão ligadas a circuitos neurais e psicopatologia, esses são apresentados como uma série de matrizes. Cada matriz representa um domínio funcional que compreende vários processos cognitivos e afetivos, divididos sistematicamente em subunidades menores, cada uma refletindo uma medida específica de sua construção correspondente.¹⁴

Objetivo deste modelo é usar uma abordagem orientada a dados para determinar construtos que auxiliam na compreensão e classificação de transtornos mentais. Esses classificadores devem servir como fenótipos intermediários ou medidas derivadas neurocientificamente para melhorar a modelagem biológica e intervenções de tratamento direcionadas.¹⁴

Os Critérios de Domínio de Pesquisa (RDoC) tentam reconceituar transtornos psiquiátricos em construções dimensionais funcionais transdiagnósticas baseadas em medidas neurobiológicas e comportamento observável. Ao compreender a neurobiologia

e a fisiopatologia subjacentes dos processos relevantes, o RDoC visa promover o desenvolvimento de biomarcadores para predição de doenças e resposta ao tratamento. Essa importante estrutura dimensional em evolução também deve considerar fatores ambientais. Por exemplo, evidências recentes sugerem que os micróbios intestinais (microbioma) desempenham um papel fisiológico em doenças cerebrais, modulando neuroimunes, vias de sinalização neuroendócrina e neural entre o intestino e o cérebro.²

O projeto RDoC foi criado para desenvolver novas formas de classificar distúrbios com base nas dimensões de comportamentos observáveis e funções cerebrais. O NIMH pretende que o RDoC sirva como uma estrutura de pesquisa que incentive novas abordagens pesquisar sobre transtornos mentais, em que as dimensões fundamentais que abrangem as categorias tradicionais de transtorno são usadas como base para agrupar pacientes em estudos clínicos. O RDoC representa uma abordagem inerentemente translacional, considerando a psicopatologia em termos de desregulação e disfunção nos aspectos fundamentais do comportamento, estabelecidos pela pesquisa básica em neurociência e ciência comportamental. A principal estrutura de RDoC consiste em uma matriz, a qual se subdivide em construtos funcionais especificados, que resumem dados sobre uma dimensão funcional de comportamento especificado. Os construtos, por sua vez, são agrupados em domínios de funcionamento de nível superior, refletindo o conhecimento contemporâneo sobre os principais sistemas: Sistemas de Valência Negativa, gerando reações a estímulos aversivos; Sistemas de Valência Positiva, dirigindo reações a estímulos positivos; Sistemas cognitivos, incluindo vários processos mentais; Processos Sociais, responsáveis pelo comportamento e cognição interpessoais; e Sistemas de excitação e regulamentação, envolvidos na regulação contextual e homeostática ou em sistemas neurais. Alguns construtos são divididos em subconstrutos, como a divisão de Percepção em: Percepção Visual, Percepção Auditiva, Percepção Olfativa/Somatosensorial/Multimodal. As colunas da matriz especificam Unidades de Análise usadas para estudar os construtos e incluem genes, moléculas, células, circuitos, fisiologia (por exemplo, frequência cardíaca ou potenciais relacionados a eventos), comportamento e auto-relatos. A matriz também possui uma coluna separada para especificar paradigmas bem validados usados no estudo de cada construto. A organização da Matriz RDoC permanece flexível, tendo sofrido adições, modificações e uma reformulação recente desde o seu lançamento.¹⁵⁻¹⁶

O RDoC caracteriza as doenças mentais como extremos ao longo das dimensões neuropsicológicas pré-especificadas. Ele tenta descrever toda a gama de

variações, do normal ao anormal, entre os componentes fundamentais para melhorar a compreensão do que é típico versus patológico. Além disso, os distúrbios são considerados em termos de interrupções na operação de faixa normal desses sistemas e muitas vezes os dois extremos de uma dimensão podem ser considerados “anormais”, por exemplo, uma completa falta de medo pode estar associada a comportamento agressivo ou psicopático, e o extremo oposto da busca de recompensa reduzida pode ser mania.¹³

Em vez de começar com definições de distúrbios baseadas em sintomas e trabalhar em direção à sua fisiopatologia, o RDoC inverte esse processo. O RDoC formula mecanismos causais e vê quais sintomas são exibidos em pessoas com esses mecanismos causais, em vez de estabelecer se esses mecanismos causais estão presentes nas categorias psiquiátricas atualmente empregadas. Um estudo baseado em RDoC começaria primeiro selecionando um domínio e construindo, em seguida, identificando a variável independente de interesse de qualquer coluna na matriz RDoC.¹²

Talvez a maior força potencial do RDoC seja seu foco na sistematização da função mental humana normal e em tentativas orientadoras de associar construções psicológicas subjacentes de cognição e emoção a circuitos neurais específicos. Como exemplo, circuitos relacionados à hipófise e comportamento associado, como anedonia induzida por estresse, foram descritos em termos de domínios e construções de RDoC. A correlação dos achados de neuroimagem e a variação genética com a capacidade de resposta inicial para recompensar a obtenção e a motivação da abordagem foram descritas, em termos de RDoC, como aspectos dos sistemas de valência positiva. O RDoC informou estudos de cognição social, análises do processamento de recompensas em relação aos sintomas de humor, condicionou a aprendizagem do medo e algumas interpretações da memória de trabalho, para citar apenas alguns exemplos. Uma segunda força potencial foi destacar que muitos distúrbios psiquiátricos têm sobreposição fenotípica substancial, embora essa perspectiva já estivesse emergindo de estudos genéticos.¹³

O NIMH pretende que o RDoC sirva como uma estrutura de pesquisa que incentive novas abordagens pesquisar sobre transtornos mentais, em que as dimensões fundamentais que abrangem as categorias tradicionais de transtorno são usadas como base para agrupar pacientes em estudos clínicos.¹⁶

Ele também tem o potencial de alinhar melhor os estudos pré-clínicos e clínicos para criar uma estrutura comum de anormalidades neurobiológicas comparáveis, por

exemplo, para ajudar a estratificar subgrupos de pacientes com base em fisiopatologia semelhante, em vez de categorias de diagnóstico baseadas na fenomenologia.²

Trazer novas terapêuticas: dada essa estase no desenvolvimento de medicamentos psiquiátricos, soluções inovadoras para o desenvolvimento de novos medicamentos com base na capacidade da estrutura RDoC de descobrir mecanismos biológicos e melhorar a estratificação de transtornos mentais é uma maneira potencial de abordar alguns desses problemas. A estrutura do RDoC poderia permitir que os pesquisadores estudassem mecanismos básicos à medida que atravessam as categorias tradicionais de diagnóstico, com a esperança de aumentar a medicina de precisão personalizada.²

Mas a premissa do RDoC é que a pesquisa clínica deve ser construída com base nos melhores conceitos de ciência genética, neurocientífica e psicológica disponíveis para preencher a lacuna entre o banco e o leito psiquiátrico. De fato, o RDoC e os sistemas categóricos devem ser vistos como complementares, não antagônicos (Kraemer, 2015) No futuro, com uma compreensão mais aprofundada da neurobiologia e fisiopatologia subjacente dos processos relevantes em animais e seres humanos, a abordagem RDoC pode muito bem produzir avanços terapêuticos.²

Além disso, o crescimento da ciência computacional e a capacidade de manipular e decifrar uma quantidade volumosa de dados provavelmente facilitarão a integração do DSM e do RDoC. Os sintomas do DSM permanecem valiosos na pesquisa porque são os únicos elementos que podemos observar diretamente.¹⁷

Contudo, a preocupação conceitual subjacente com o RDoC está relacionada à natureza de doenças mentais graves. O RDoC assume que todos os distúrbios psiquiátricos resultam de um desvio ao longo dos eixos dimensionais da variação normal, muito ou pouco da função neuropsicológica ou neurobiológica normal, e, portanto, essa pesquisa deve enfatizar o entendimento da variação normal. Por outro lado, pode-se se partir do ponto de vista de que as doenças psiquiátricas sindrômicas são o resultado de processos patogênicos específicos, embora complexos, que perturbam fundamentalmente a função neurobiológica normal e, portanto, perturbam os padrões normais de cognição, emoção e comportamento.¹³

Outra perspectiva é que o modelo de doença das principais doenças mentais, as doenças psiquiátricas, como outras doenças, têm etiologias e processos patogênicos, levando a formas específicas de patologia no nível da célula e do tecido, que por sua vez levam a estados fisiopatológicos anormais e síndromes clínicas. O estado da doença é

distintamente diferente da patologia e função normais. Embora alguns aspectos da etiologia, como a vulnerabilidade poligênica ou a patologia, como a extensão do alargamento ventricular, possam ter aspectos dimensionais, esses aspectos da doença não negam o conceito de doença nem diminuem o valor do modelo da doença, orientando cuidados clínicos e pesquisa. Portanto, a pesquisa em doenças mentais graves deve se concentrar menos nas dimensões do comportamento normal e mais na descoberta da etiologia e patogênese da doença. Muitas dessas críticas podem ser abordadas, pelo menos em princípio, modificando o RDoC.

Ainda não temos um sistema de classificação válido que vincule todos mecanismos neurais subjacentes a sintomas individuais, consequências funcionais do mundo real e implicações para as escolhas de tratamento.⁸

Claramente, é vital que os médicos tenham pleno conhecimento dos sistemas categóricos e estejam cientes das versões atualizadas, como o DSM-V. Mas o desenvolvimento do conceito da abordagem dimensional como uma estrutura para o progresso da psiquiatria a partir do atual impasse é essencial. O RDoC pode não ser o paradigma final para a psiquiatria, mas é um começo dimensional importante e um processo em evolução. Os investigadores são incentivados a refinar e expandir a matriz e as construções híbridas evoluirão à medida que outras variáveis forem adicionadas.²

Realmente, a psiquiatria precisa de uma classificação do tipo DSM. Os médicos preferem categorias de diagnóstico, mesmo sabendo que as categorias não são válidas no sentido de que não são discretas e que são apenas conceitos e não entidades reais. No entanto, as categorias de diagnóstico possuem “utilidade” em virtude das informações práticas que eles transmitem sobre a estratégia de tratamento e porque podem ser usadas para comunicação e decisões eficazes. Por outro lado, o projeto RDoC é fascinante. Foi apelidada de “nota promissória” e, com toda a probabilidade, a nota será honrada de maneira sumptuosa, mesmo que o período de tempo seja desconhecido.¹⁷

O RDoC pode não ser o paradigma final para a psiquiatria, mas é um começo dimensional importante e um processo em evolução. Os investigadores são incentivados a refinar e expandir a matriz e as construções híbridas evoluirão à medida que outras variáveis forem adicionadas. Um RDoC em evolução que engloba dimensões em todos os níveis, desde genético, molecular, fisiológico, imagiológico, psicológico e ambiental, tem o potencial de promover nossa compreensão do cérebro e de seus diversos distúrbios.²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A psiquiatria compreende uma área da medicina que possui muitas questões ainda não totalmente esclarecidas pela ciência. Muitas mudanças aconteceram nessa área desde o século passado, porém a base fundamental que a compõe começou ser revista, analisada e debatida com mais efeito recentemente, sendo propostas perspectivas inovadoras e transformadoras.

É evidente que isso é de necessária e grande importância, pois esse campo da medicina permaneceu estagnado, quando comparado a outros, por muito tempo. Propostas que integrem o arquétipo da psiquiatria tradicional com avanço da ciência possuem enorme capacidade de contribuir para o aprimoramento dessa área.

Analisando o modelo atual de diagnóstico representado pelo DSM, observa-se que ao buscar o conceito básico e primordial de cada opção diagnóstica de distúrbio mental tem a possibilidade de ele não atender objetivamente a real condição apresentada pelo indivíduo.

Diante disso, o RDoC propõe um modelo que analisa as dimensões comportamentais e as relacionam com características biológicas e ambientais, isso tem sentido analisar as causas e relacioná-las com sintoma e comportamento da pessoa. O que difere do modelo atual de diagnóstico em psiquiatria, o qual se faz, essencialmente, por observar os sintomas do indivíduo e o encaixar em um diagnóstico listado.

Como qualquer recente projeto, o RDoC precisa ser lapidado, ainda assim ele possui um excepcional potencial de contribuir para o aperfeiçoamento da psiquiatria, e colaborar para aproximação da psiquiatria com a “medicina de precisão”.

REFERÊNCIA

1. Maia CA, Campos EM. Estado da arte da nosologia psiquiátrica: RDoC em debate. 2017; Rev Med UFC; 57(1):36-42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20513/2447-6595.2017v57n1p36-42>
2. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Dimensional thinking in psychiatry in the era of the Research Domain Criteria (RDoC). 2018; Irish Journal of Psychological Medicine, Volume 35, Issue 2. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffncel.2017.00046>
3. Kloet D, Heugten T. The classification of psychiatric disorders according to DSM-5 deserves an internationally standardized psychological test battery on symptom level. Front Psychol. 2015; 6: 1108. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffpsyg.2015.01108>
4. Mitropoulos GB. The DSM-ICD diagnostic approach as an essential bridge between the patient and the “big data”. 2018; Psychiatriki, 29:249–256.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edn. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013.

6. Widiger TA, Samuel DB. Diagnostic categories or dimensions? A question for the Diagnostic and statistical manual of mental disorders--fifth edition. *J Abnorm Psychol.* 2005 Nov;114(4):494-504.
7. Casey BJ, Craddock N, Cuthbert BN, Hyman SE, Lee FS, Ressler KJ. DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? *Nat Rev Neurosci.* 2013 Nov; 14(11): 810–814. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fnrn3621>
8. Williams LM, Goldstein-Piekarski AN, Chowdhey N, Grisanzio KA, Haug NA, SamaraS, et al. Developing a clinical translational neuroscience taxonomy for anxiety and mood disorder: protocol for the baseline-follow up Research domain criteria Anxiety and Depression (“RAD”) project. *BMC Psychiatry.* 2016; 16: 68. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12888-016-0771-3>
9. Fluyau D. Integrating DSM/ICD, Research Domain Criteria, and Descriptive Psychopathology in Teaching and Practice of Psychiatry. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 484. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffpsyt.2018.00484>
10. Lilienfeld SO, Treadway MT. Clashing Diagnostic Approaches: DSM-ICD versus RDoC. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016; 12: 435–463. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1146%2Fannurev-clinpsy-021815-093122>
11. Simmons JM, Quinn KJ. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: implications for genetics research. *Mamm Genome.* 2014 Feb;25(1-2):23-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00335-013-9476-9>.
12. Fellowes S. Symptom modelling can be influenced by psychiatric categories: choices for research domain criteria (RDoC). *Theor Med Bioeth.* 2017; 38(4): 279–294. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs11017-017-9416-x>.
13. Ross CA, Margolis RL. Research Domain Criteria: Strengths, Weaknesses, and Potential Alternatives for Future Psychiatric Research. *Mol Neuropsychiatry.* 2019 Oct; 5(4): 218–236. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1159%2F000501797>
14. Yücel M, Oldenhof E, Ahmed SH, Belin D, Billieux J, Jones BH, et al. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. *Addiction.* 2019 Jun; 114(6): 1095–1109. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fadd.14424>
15. Carcone D, Ruocco AC. Six Years of Research on the National Institute of Mental Health’s Research Domain Criteria (RDoC) Initiative: A Systematic Review. *Front. Cell. Neurosci.*, 03 March 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00046>
16. Blanchard DC, Davidson RJ, Davis M, Fanselow MS, First M, Fudge JL, et al. nimh research domain criteria (rdoc) project - negative valence systems: workshop proceedings. 2011. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/negative-valence-systems.shtml>
17. Crocq MA. Can psychopathology and neuroscience coexist in psychiatric classifications? *Dialogues Clin Neurosci.* 2018 Sep; 20(3): 155–160. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30581284>

ATUALIDADES EM RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

NEWS ON BACTERIAL RESISTANCE: A LITERATURE REVIEW

Augusto T. Troncoso¹; Guilherme A. de B. C. de Alencar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Drug resistance; Superinfection; Therapeutics.

Keywords: Drug resistance; Superinfection; Therapeutics.

RESUMO

Introdução: após anos de uso sem critérios dos antimicrobianos, as bactérias demonstraram crescente resistência a diversos fármacos, alcançando inclusive, status de atenção grave e crítica pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pois este é um problema em potencial, com projeção de mortalidade superior a dez milhões anualmente em 2050. **Objetivos:** o primário é conhecer o perfil bacteriano e a evolução do nível de resistência. Secundário é o de entender quais os artifícios disponíveis para combater esse problema. **Métodos:** Esta é uma revisão bibliográfica, na qual foram pesquisados os descritores no site DeCS.bvs.br, cujas palavras chave foram inseridas na pesquisa do acervo PUBMED (ncbi.nlm.nih.gov/PubMed), aplicando-se os filtros: pesquisas em humanos & artigos publicados nos últimos cinco anos. Assim se obteve um total de 35 artigos, destes, após critérios como língua em português ou inglês e possibilidade de acesso ao artigo na íntegra, restaram 15 artigos, que foram utilizados no trabalho. Houve consulta direta também à lista prioritária de bactérias resistentes segundo a OMS. **Conclusão:** a progressão da resistência bacteriana a diversos medicamentos, inclusive aos antibióticos de largo espectro, oferece grande risco à saúde mundial no presente e futuro, com cepas inclusive resistentes a todos os antimicrobianos conhecidos pelo homem. Algumas técnicas desenvolvidas para combater esse problema carecem ainda de mais estudos, outras já estão consolidadas e merecem ser encorajadas. Este é um tema que merece atenção mundial não só pela dificuldade que oferece atualmente, mas também pela projeção de morbimortalidade pelos anos vindouros.

ABSTRACT

Background: After years of the use of antimicrobials without criteria, bacteria have

¹ Aluno do Curso de Graduação do Unifeso. gutottroncoso@gmail.com

² Professor do Curso de Medicina do Unifeso

shown increasing resistance to various drugs, even reaching critical attention status by the World Health Organization (WHO), as this is a potential problem with projection mortality rates of over ten million annually in 2050. **Objectives:** The primary objective is to know the bacterial profile and the evolution of the resistance level. Secondary is to understand which devices are available to combat this problem. **Methods:** This is a bibliographic review, in which the descriptors in the site DeCS.bvs.br were searched, which keywords were inserted in the search of the PubMed collection (ncbi.nlm.nih.gov/PubMed), applying the filters: searches in humans & articles published in the last five years. Thus, a total of 35 articles were obtained. Of these, after criteria such as language in Portuguese or English and the possibility of access to the full article, 15 articles remained, which were used in the study. There was also direct consultation of the WHO priority list of resistant bacteria. **Conclusion:** The progression of bacterial resistance to various drugs, including broad-spectrum antibiotics, poses a great risk to present and future world health, with strains even resistant to all known antimicrobials. Some techniques developed to combat this problem need further study, others are well established and deserve to be encouraged. This is a topic that deserves worldwide attention not only for the difficulty it offers today, but also for the projection of morbidity and mortality in the years to come.

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana continua a se elevar em níveis preocupantes, enquanto os tratamentos antibióticos são desenvolvidos em um ritmo menor¹. O recente uso indiscriminado de antibióticos, muitas vezes inadequados, em escolha ou dosagem, levou ao processo de “seleção” das bactérias chamadas multidrogas-resistentes (MDR)².

Várias são as razões do uso inadequado dessas medicações, e podemos citar as três principais situações, sendo uso excessivo de antibiótico como principal causa da indução da resistência; há a subutilização/uso de subdose, além da escolha imprópria do antimicrobiano³.

Em relação ao uso excessivo das quinolonas, como na Europa, segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, seu uso não criterioso vem associado a crescentes números de bactérias resistentes a esses medicamentos. Isso resultou em taxas crescentes de colonização e infecção por micróbios Gram positivos resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina e *Clostridium difficile* em pacientes hospitalizados⁴.

A subutilização de antibióticos, por exemplo, nos Estados Unidos (EUA), em que até 15 a 40% dos pacientes adultos internados por pneumonia bacteriana recebem tratamento antimicrobiano atrasado ou não o recebem, é uma situação que pode levar a uma duração prolongada da doença e a um aumento da taxa de complicações que poderiam ter sido evitadas com o tratamento antimicrobiano precoce³.

Já o emprego de antibióticos de espectro equivocado, por exemplo, administrar cefalosporinas de terceira geração em vez de macrolídeos para tratar uma infecção respiratória causada por bactérias atípicas, é uma terceira forma de induzir resistência bacteriana³.

O Centro de Controle de Doenças americano classificou esse uso indiscriminado dos antimicrobianos como "um dos problemas de saúde mais urgentes do mundo no século XXI". Atualmente, são esperadas 23.000 mortes por resistência bacteriana somente nos (EUA), por ano. A projeção da mortalidade por bactérias resistentes será de aproximadamente 10 milhões por ano em todo o mundo até 2050, superando inclusive o câncer como a principal causa de morte³.

Em 2017 a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista prioritária de bactérias resistentes, onde foram incluídas nas prioridades críticas, bactérias como *Acinetobacter Baumannii* Resistente à Carbapenemas (ABRC), *Pseudomonas Aeruginosa* Resistente à Carbapenemas (PARC), *Enterobacteriaceae* Resistente à Carbapenemas e às cefalosporinas de 3ª geração (família que inclui *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Protheus spp.*) (ERC)⁵.

Usam-se as carbapenemas, portanto como um bom parâmetro para se classificar uma bactéria como MDR, visto que as ABRC, PARC e ERC são micróbios frequentemente resistentes a diversas classes (incluindo os carbapenêmicos), com muito poucas opções restantes – e algumas vezes nenhuma - para tratamento efetivo⁵.

Um em terço das infecções hospitalares em cuidados intensivos é causado por esses patógenos citados como prioritários pela OMS⁶. Essas infecções estão associadas com maiores taxas de morbimortalidade do que infecções por outros agentes ou por cepas sensíveis, por serem de tratamento mais difícil⁷. Estudos de metanálise mostraram que o índice aproximado da mortalidade em pacientes infectado por ERC é de aproximadamente 40%⁶. O tratamento disponível hoje para essas cepas, enfrenta opções ainda mais reduzidas pela descoberta recente de uma resistência às polimixinas, gerando bactérias quase pan resistentes⁸.

Quanto ao aspecto financeiro, esse uso inadequado das medicações também

traz consequências significativas, levando a um gasto desnecessário, por exemplo, de 1,1 bilhão de dólares apenas em tratamento de infecções do trato respiratório, com o uso de antibióticos inadequados, todos os anos. Isto sem contar também os custos indiretos do processo, como internações mais longas devido ao tratamento incorreto e outras medicações prescritas para conter os efeitos adversos que a antibioticoterapia proporciona. Já especificamente para o difícil tratamento dos patógenos resistentes, os valores atingem entre 16 e 26 bilhões de dólares nos EUA e mais do que 1,5 bilhão de euros na União Europeia (UE)³.

Para enfrentar esses problemas, medidas tradicionais de controle de infecção, como precauções de barreira, higiene das mãos, antisepsia de pacientes e assepsia ambiental, pode reduzir a incidência de infecções nosocomiais. No entanto, diversos estudos de intervenção demonstraram que as medidas de controle de infecção por si só não impedem a disseminação de bactérias multirresistentes, uma vez que suas taxas continuam aumentando. Os programas de administração antimicrobiana (*stewardship programs*) também são críticos para obter reduções na prevalência e disseminação destas bactérias. Ainda assim, os sucessos alcançados pelos programas de administração de antimicrobianos não são completos, porque o aumento da prevalência destas bactérias leva a mais prescrições empíricas de antibióticos de amplo espectro, num ciclo de maior uso de antibióticos e maior resistência a estes. O controle da disseminação de micróbios multidrogas resistentes no ambiente da saúde exigirá abordagens novas e variadas, além das atuais administrações antimicrobianas e intervenções de controle de infecção já utilizadas⁹.

OBJETIVOS

A proposta desse trabalho é a de compreender um pouco sobre a mudança do perfil bacteriano com o surgimento de cepas resistentes a antibióticos outrora muito eficazes, além do que pode ser feito na prática médica - com novos métodos ou artifícios disponíveis – para combater esse relevante problema, que se encontra em situação de progressão tanto em morbidade, quanto mortalidade.

MÉTODOS

Esta é uma revisão bibliográfica, onde foram pesquisados os descritores no site DeCS.bvs.br, cujas palavras chave foram inseridas na pesquisa do acervo PUBMED (ncbi.nlm.nih.gov/PubMed), aplicando-se os filtros: pesquisas em humanos & artigos publicados nos últimos cinco anos. Assim se obteve um total de 35 artigos, destes, após

critérios como língua em português ou inglês e possibilidade de acesso ao artigo na íntegra, restaram 15 artigos, que foram utilizados no trabalho. Houve consulta direta também à lista prioritária de bactérias resistentes segundo a OMS.

DISCUSSÃO

De acordo com o mapeamento da OMS, as seguintes classificações foram estabelecidas: crítica, grave e média, sendo de destaque, todos os exemplares da situação crítica (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*) que são resistentes às carbapenemas, e os principais da grave (*S. aureus* e *Enterococcus*), com resistência à vancomicina.⁵ Os exemplares de classificação média, insensíveis às penicilinas, não serão abordados nesse estudo, por existirem ainda significativas opções de tratamento¹⁰.

Começando pelos três classificados como críticos pela OMS, listagem que contém ERC, PARC e ABRC, as *Enterobacteriaceae* (família de Enterobactérias, com exemplares como *Escherichia*, *Klebsiella*, *Protheus*, *Salmonella*, entre outras) produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), que na última década, demonstraram crescente prevalência, o induzido por um uso extensivo de carbapenêmicos, e atualmente, devido a esse uso difundido, enfrentamos uma prevalência crescente de *Enterobacteriaceae* multidrogas resistente, inclusive ao Carbapenem (ERC), particularmente entre as espécies do gênero *Klebsiella*².

Um grande problema é que como cepas produtoras de ESBL, a maioria dos ERC abriga outros mecanismos de resistência que prejudicam a eficácia dos antibióticos mais comuns, o que significa que as cepas de KPC são comumente resistentes não apenas a todos os beta-lactâmicos e carbapenêmicos, mas também a aminoglicosídeos e quinolonas; no entanto, mais de 90% dessas cepas, permanecem suscetíveis à colistina e à tigeciclina (antibióticos mais antigos, que foram deixados de lado pela toxicidade, porém, com o avanço da resistência bacteriana, voltaram a ter um *status* relevante). Como a tigeciclina atinge concentrações plasmáticas e pulmonares baixas, seu uso é problemático em sépticos e em casos de pneumonia, restando à prática médica apenas a colistina nesses casos, a última alternativa de tratamento. Infelizmente, as cepas de *Enterobacteriaceae* estão aumentando em todo o mundo a resistência também à colistina e, portanto, estamos lidando com *Enterobacteriaceae* extensivamente resistentes a medicamentos, ou melhor, pan-medicamentos resistentes².

De acordo com pesquisas, infecções da corrente sanguínea e outras infecções invasivas causadas por ERC estão associadas a taxas de mortalidade superiores a 40%,

significativamente maiores do que as taxas de mortalidade observadas em infecções por *Enterobacteriaceae* suscetíveis a carbapenemas^{2,6}.

Em um estudo caso-controle, comparando dois grupos de pacientes hospitalizados sendo os primeiros infectados com *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas (usados como casos) e o segundo, com cepas suscetíveis a carbapenemas (usado como grupo controle), pesquisadores descobriram que os pacientes que desenvolvem uma infecção por ERC podem continuar colonizados por esses patógenos até 1 ano após a alta hospitalar, com implicações epidemiológicas óbvias em instituições de longa permanência hospitalar e na comunidade².

A colonização retal assintomática pelo multidroga resistente *Klebsiella pneumoniae* (MDR-KP) é atualmente considerado o principal reservatório para transmissão contínua e, portanto, representa um ponto chave para o controle de infecção. Por esse motivo, diversas fontes europeias recomendam fortemente a adoção de programas de culturas ativas de rastreamento com os dados de ambientes epidêmicos para cepas de MDR-KP¹².

O tratamento eficaz dessas infecções é um caso complexo, visto que como já afirmado, o tratamento geralmente está limitado à colistina, gentamicina e / ou tigeciclina, lembrando que o esquema ideal para infecções causadas por bactérias produtoras de KPC ainda não foi definido por protocolos internacionais. Atualmente, existem duas polimixinas disponíveis para uso clínico, a colistina (também conhecida como polimixina E) e a polimixina B: ambas são misturas de componentes ligeiramente diferentes e a colistina é a mais utilizada, principalmente na Europa. As polimixinas nunca foram submetidas a procedimentos contemporâneos de desenvolvimento de medicamentos, ressalta-se que ainda faltam muitos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos sobre esses medicamentos. Em adição, como mostrado em estudos recentes, a seleção de mutantes resistentes à colistina e à tigeciclina está aumentando².

Para evitar a propagação dessas cepas pan resistentes, estão em estudo diversas combinações, entre elas, a que mostra talvez os resultados mais significativos fossem uma associação entre colistina, rifampicina e carbapenemas, mas ainda são necessários urgentemente mais e maiores estudos para entender o melhor regime específico contra as cepas de *Enterobacteriaceae* pan resistentes².

Outra espécie crítica que provoca preocupação no meio médico, a *P. aeruginosa* naturalmente possui diversas formas de inibir a atividade antimicrobiana. Vários estudos mostraram um aumento progressivo na prevalência de cepas de *P. aeruginosa*

resistentes a medicamentos entre pacientes hospitalizados e sobremaneira entre pacientes internados na UTI. A maioria das cepas de *Pseudomonas* anteriormente "suscetíveis", agora é relatada como "resistente" à piperacilina e à piperacilina / tazobactam. Atualmente, devido à produção de betalactamase de espectro estendido, perda de poros, ou expressão da bomba de efluxo, detectou-se o surgimento de cepas resistentes a beta-lactâmicos, carbapenêmicos e inclusive colistina, no que é hoje um verdadeiro desafio em muitas UTIs em todo o mundo, as cepas de *P. aeruginosa* chamadas pan-resistentes².

A colistina que representa a última fronteira contra muitos grupos de *Pseudomonas* resistentes a vários medicamentos, já encontra linhagens resistentes a esta medicação, nessas situações, encontramos bactérias contra as quais podemos não ter armas. Nesses casos, uma terapia combinada pode ser o único caminho a seguir. Numa situação extrema como a citada anteriormente, tenta-se uma solução empírica de combinações mais potentes de antibióticos antipseudomonais, e verificou-se que a rifampicina é sinérgica in vitro com penicilina antipseudomonal e um aminoglicosídeo contra *P. aeruginosa*. Portanto, os derivados da rifamicina justificam mais estudos clínicos como agentes antipseudomonais².

Último exemplar dos críticos, os organismos do gênero *Acinetobacter* são reconhecidos atualmente como patógenos nosocomiais importantes e problemáticos, frequentemente causando infecções de difícil tratamento e resistentes aos antimicrobianos em pacientes comprometidos. Estudos de caso-controle mostraram altas taxas de mortalidade, aumento da duração da UTI e internações hospitalares e isso obviamente, se associa a um aumento dos custos dos cuidados associados à infecção por *Acinetobacter*^{2,11}.

Além dos estudos que sugerem a crescente incidência de *Acinetobacter* como causa comum de infecções, particularmente pneumonia em pacientes de UTI, estudos recentes de tipagem molecular de isolados de pacientes endemicamente infectados sugerem que a mesma cepa de uma fonte comum foi transmitida entre pacientes, o que deve levar a preocupação em todo serviço de saúde mesmo que apenas um paciente infectado por *Acinetobacter* seja internado nas instituições².

A resistência a múltiplas drogas, definida como resistência a quase todos os antibióticos disponíveis, incluindo beta-lactâmicos, quinolonas, tetraciclina e aminoglicosídeos, é sua principal característica clinicamente relevante. A colistina e a tigeciclina continuam sendo os únicos antibióticos ativos, embora o papel da tigeciclina

nas infecções graves por *A. baumannii* seja motivo de debate, novamente nos restando apenas a colistina como terapêutica nesses casos².

Atualmente, relatos de cepas de *A. baumannii* resistentes à colistina são provenientes de muitos países em todo o mundo, sendo uma ameaça potencial, considerando que essas cepas podem ser resistentes a praticamente todos os medicamentos. A prevalência de cepas de *A. baumannii* resistentes ou semi-resistentes à colistina em alguns países tem sido relatada em até 30%. Um regime adequado para a colistina em combinação com outros medicamentos deve ser esquema obrigatório para evitar a propagação de cepas pan-resistentes de *A. baumannii*².

Entre os listados como situação grave pela OMS, o *Staphylococcus aureus*, cuja prevalência de cepas resistentes à meticilina (MRSA), durante anos, foi limitada ao ambiente hospitalar, mas infelizmente, nos dias atuais, o MRSA é amplamente encontrado também na comunidade (CA-MRSA)².

O seu tratamento com antibióticos sem critérios (sobretudo com cefalosporinas) na década de 1990 é apontado como uma das causas da emergência de cepas resistentes, como o MRSA¹¹. O MRSA atualmente é um dos principais organismos multidroga resistentes (MDROs) e uma importante causa de infecções em todo o mundo. Descoberto na década de 1960, tornou-se endêmico em uma gama de hospitais e outros centros de saúde em todo o mundo. Epidemiologicamente, entretanto, após crescimentos anuais constantes, os casos de infecção por MRSA entraram em queda em vários países, mesmo que em pequenas quantidades. Por exemplo, na UE, onde a porcentagem média diminuiu de aproximadamente 19% em 2012 para em torno de 17% em três anos. Podemos atribuir a essa queda –em parte- o desenvolvimento de novos antibióticos com atividade contra o MRSA nas últimas décadas⁸.

Para as cepas MRSA ou mesmo resistente à vancomicina, uma escolha interessante é a Daptomicina, reconhecida pelas sociedades europeia e americana de infectologia como primeiro tratamento, especialmente em pacientes com infecção complicados de pele e de tecidos moles (lembrar que a Daptomicina é inativada pelo surfactante, logo, não é droga indicada quadros de pneumonia)².

Ainda entre os Graves, há os enterococos. Essas bactérias possuem uma característica peculiar e marcante de formar biofilme e aderir a superfícies protéticas. Devemos, portanto, dar especial destaque às infecções enterocócicas em pacientes com dispositivos protéticos. Seu tratamento deve envolver substâncias como ampicilina ou glicopeptídeos, como a base no tratamento de infecções enterocócicas. Entretanto,

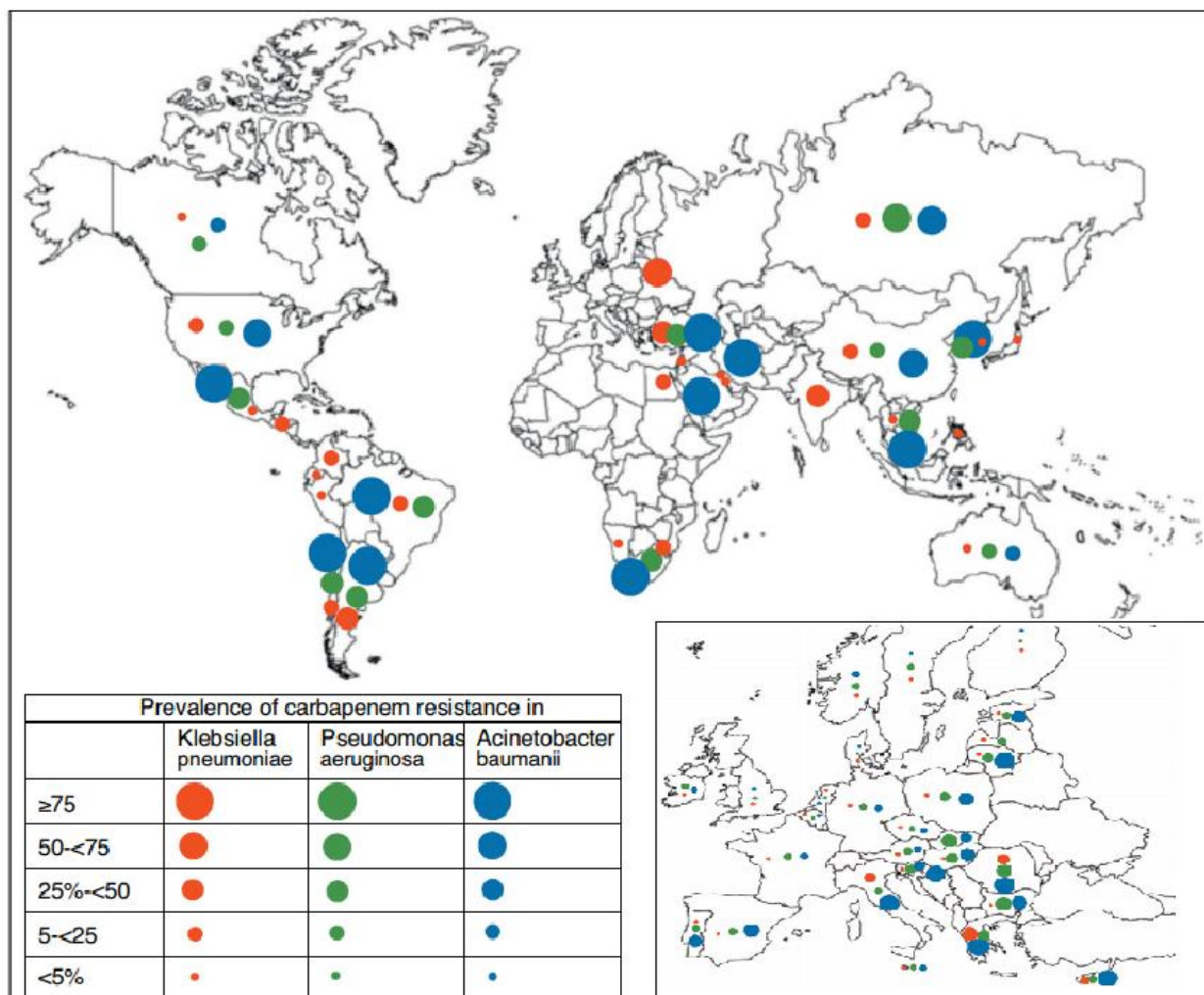
quando é necessária uma ação bactericida rápida, como em endocardite ou sepse, deve-se associar um agente ativo da parede celular e um aminoglicosídeos ao esquema terapêutico².

A prevalência de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) se manteve estável na UE, abaixo de 10% em 2015. Alguns países, entretanto, apresentam aumento das taxas de resistência, o que deve ser visto com bastante preocupação, visto que diferentemente do MRSA, as opções terapêuticas a essas bactérias resistentes também a vancomicina são atualmente ainda mais limitadas⁸. Alternativas terapêuticas que podem ser tentadas nesse caso de resistência à vancomicina são Linezolida (exceto em casos de bacteremia ou endocardite, pela sua baixa concentração sérica), Daptomicina (estudos de prática clínica mostram evidência crescente de que doses um pouco mais elevadas que as usuais são seguras e possuem eficácia contra enterococos, ainda mais se usados em associação à ampicilina), e outros esquemas consolidados, como ampicilina, ceftriaxone em altas doses e associações entre ampicilina e gentamicina².

Na Alemanha, dados recentes do sistema nacional de vigilância de infecções hospitalares mostraram que aproximadamente 3,5% dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e 1,5% dos pacientes em enfermarias normais foram testados como MDRO-positivos, ressalta-se que não como infecção, mas sim colonizados, juntamente a outras bactérias que normalmente compõem a microbiota. Entre as multidrogas resistentes encontradas, 80% dos casos eram MRSA e/ou VRE (Gram positivos) e 50% com bactérias Gram-negativas resistentes a penicilinas, cefalosporinas e quinolonas. Além disso, de acordo com os dados recentes do mesmo estudo, até 80% dos pacientes com resultado positivo para MDRO já estavam colonizados no momento da admissão. Dessa forma, podemos afirmar que os MDRO não são mais um problema predominantemente limitado a hospitais, e sim, infelizmente, difundido, podendo ser encontrado em ambiente ambulatorial e comunitário⁸.

Aprofundando um pouco na distribuição global das bactérias listadas pela OMS como de atenção crítica, podemos – resumidamente- afirmar que sua disposição encontra-se bem heterogênea, mas sempre ressaltando que os dados disponíveis, nem sempre irão retratar a real situação, visto que há defasagem de informações em diversas regiões e serviços, além de que o perfil bacteriano se encontra em permanente alteração. Os dados epidemiológicos a seguir estão embasados nas informações dos últimos anos, sobretudo entre 2012 e 2016⁶; sendo dispostos na figura 1.

Figura 1: Taxas de cepas Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos globalmente.



Taxas de resistência de patógenos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos em todo o mundo

Fonte: Ursula, T. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need¹⁰, modificado.

Condutas alternativas da prática médica visando a redução da resistência bacteriana

Podemos citar diversas terapêuticas alternativas e experimentais em curso, diante da sombria situação enfrentada atualmente pela antibioticoterapia; muitas destas ainda em processo inicial, com poucos casos estudados, como o transplante de microbiota fecal (FMT)¹³; outras mais consolidadas como os programas de uso racional de antibióticos, conhecidos internacionalmente como os *antibiotic stewardship programs* ^{1,3,4,5,8,9,11,12,16}.

➤ Transplante de microbiota intestinal/fecal

Uma abordagem para restaurar uma microbiota intestinal saudável para prevenir ou limpar a colonização por MDR é particularmente atraente. Como é uma área relativamente nova, existe uma falta de conhecimento sobre quais espécies bacterianas são necessárias para a proteção, embora essa seja uma área ativa de pesquisa. Como

pouco se tem certeza, opta-se pelo transplante de microbiota fecal. Esta é segundo alguns estudos, uma terapia eficaz para a infecção recorrente por *Clostridium difficile* (CDI), uma doença na qual a depleção da microbiota intestinal saudável é parte integrante da patogênese. Essa técnica envolve a administração de fezes saudáveis no intestino do paciente, no cólon (via enema ou colonoscópio) ou no intestino delgado superior (via tubo nasojunal ou cápsulas engolidas). Um estudo apresentou resultados animadores, em que se substituíram com sucesso cepas de *C. difficile* durante infecções recorrentes ativas e refratárias a todos os outros tratamentos. O mecanismo pelo qual se reconstitui a microbiota intestinal dos pacientes tratados ainda é desconhecido¹³.

Como a FMT tem sido eficaz para a CDI, houve especulações de que ela também poderia trabalhar para eliminar outros patógenos MDR. Houve, na literatura médica, relatos de casos nos últimos anos, sugerindo que essa terapia também pode eliminar bactérias oportunistas resistentes a medicamentos do intestino e prevenir infecções recorrentes e difíceis de tratar¹³.

Entretanto, estratégias atuais de descolonização intestinal elaborados, compostos por descolonização digestiva, às vezes combinados com outras intervenções (por exemplo, isolamento do paciente, preparação do intestino, antimicrobianos sistêmicos e uso de probióticos) foram testadas para a erradicação de patógenos MDR dos pacientes. Além de pequena evidência de sucesso clínico, outros estudos revelaram que a descolonização não deve ser usada, pois não é apenas ineficaz, mas também apresenta o risco de resistência aos antibióticos associados à descolonização. Estudos recentes sugerem que uma microbiota saudável é necessária para a homeostase e recuperação intestinal, o que torna o uso de antibióticos para a descolonização ainda menos atraente¹³.

A FMT oferece uma abordagem totalmente nova para a descolonização intestinal. A terapia envolve a substituição da microbiota disfuncional existente de um paciente, contendo patógenos oportunistas de MDR, por uma microbiota saudável, caracterizada por altos níveis de micro-organismos normais que compõem a microbiota, exibindo níveis mais baixos de resistência a medicamentos bacterianos. Há relativamente pouca informação sobre descolonização intestinal espontânea, mas as estimativas sugerem que aproximadamente 7 a 30% dos pacientes podem sofrer erradicação espontânea de organismos MDR¹³.

➤ Espécies de oxigênio reativas (ROS)

Aqui está uma opção especialmente atraente para infecções por enterococos,

cuja característica marcante é a formação de biofilme. Ainda que de administração voltada para o carreamento tópico, suas propriedades são promissoras, com atuação não apenas antibacteriana, mas também sinalizador celular para a recuperação de tecidos. Além de serem antimicrobianos, os agentes ROS são eficazes na prevenção da formação e na interrupção do biofilme existente. Em geral, as infecções por biofilme não respondem bem aos antibióticos, embora, na tentativa de tratar essas condições, o profissional opte frequentemente por antibióticos em altas doses e por períodos prolongados, abordagem que não é muito bem-sucedida e os pacientes com infecções por biofilme tendem a se colonizar progressivamente com bactérias cada vez mais resistentes¹⁴.

Feridas, úlceras crônicas, queimaduras e outras brechas no epitélio normal da pele, ficam contaminadas com bactérias que estão presentes como colonizadores, mas que podem se tornar invasivas, causando infecção. Pode haver um estado de colonização crítica em que o biofilme bacteriano e a carga bacteriana pesada dificultam a cicatrização normal. Acredita-se que processo semelhante ocorra em tecidos moles. Os antibióticos são fracos no controle desse processo e baixas concentrações de antibiótico no biofilme ajudam a selecionar bactérias progressivamente resistentes. Isso é observado em e outras patologias de biofilme, como rinossinusite e otite crônica, bronquite crônica, fibrose cística, bronquiectasia, cistite recorrente crônica¹⁴.

A tecnologia ROS pode ser a ideal para controlar e tratar esse tipo de infecção por biofilme, e podem ser usados topicamente no local dos biofilmes por meio de carreadores, como géis para feridas, pós-operatórios, cateteres e derivações e para muitos dispositivos protéticos. Outros carreadores possíveis de serem produzidos, envolvem via inalatória para revestir o trato respiratório em pacientes com problemas respiratórios crônicos ou em pacientes em ventilação mecânica. A lenta produção contínua de ROS por meio de tais mecanismos pode controlar a carga bacteriana e quebrar o biofilme, provavelmente reduzindo a necessidade de antibióticos e de resistência bacteriana¹⁴.

➤ Uso cíclico dos antimicrobianos

Esta opção terapêutica com resultados inicialmente animadores foi encorajada por muitos estudos, sobretudo em aminoglicosídeos que demonstraram redução dos níveis de resistência bacteriana, seus resultados, contudo, não foram reproduzidos em todos os ensaios, sobretudo os mais recentes.

Uso cíclico ou rotação é a substituição programada de uma classe de antibióticos

(ou um membro específico de uma classe) por uma classe diferente (ou um membro específico dessa classe) que atue no mesmo espectro. A estratégia do uso cíclico de antimicrobianos é atraente, pois remove periodicamente determinadas classes ou agentes específicos que podem induzir ou selecionar resistência nos ambientes institucionais. A exposição cíclica impede o progresso da resistência por um mecanismo de “seleção” de microrganismos durante o uso de um antibiótico, e num segundo momento, a quebra da resistência criada, pela introdução de um novo antibiótico com mecanismo de ação diferente, dessa forma, “reiniciando” o perfil bacteriano daquele ambiente¹⁵.

Em estudos entre os anos de 1970 a 1990, percebeu-se que o uso predominante de amicacina em ambientes hospitalares resultou em aumento da suscetibilidade à gentamicina (resistência caiu de 12% para 6,4%) entre as bactérias Gram-negativas, num período pouco maior do que dois anos, e isso sem elevar a resistência à amicacina. No entanto, quando a gentamicina foi rapidamente reintroduzida nos próximos 12 meses, a taxa de resistência aumentou para 9,2%. Finalmente, a amicacina tornou-se novamente o aminoglicosídeo predominante nos 12 meses subsequentes, e a resistência à gentamicina caiu para 5,4%. Isto foi seguido por uma reintrodução mais gradual da gentamicina pela segunda vez, sem aumento dos níveis de resistência. Chegou-se a conclusão de que em algumas circunstâncias, a rotação de antibióticos de uma mesma classe pode acabar diminuindo a resistência bacteriana a eles¹⁵.

Entretanto, não foram todos os estudos que chegaram a essa conclusão, e inclusive, em estudos mais recentes, a técnica de rotação de aminoglicosídeos chegou a resultados diferentes, a depender da cepa em estudo. Por exemplo, um estudo envolvendo dezenas de hospitais americanos na década passada, revelou-se que à gentamicina houve uma queda de aproximadamente 50% na resistência em *P. aeruginosa*, enquanto para a *E. coli* percebeu-se um aumento na resistência da ordem de >160%. Para *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, não se notou alteração significativa na resistência com esse procedimento¹⁵.

➤ *Antibiotic Stewardships* (ABS) Programs/ Programas de Administração de Antibióticos

Este é o artifício mais usado e consolidado no combate à resistência bacteriana, já posto em prática há alguns anos em vários locais e apoiado por diversos estudos.⁸ O objetivo principal dos programas de administração de antibióticos é o de se obter os melhores resultados clínicos com os menores efeitos colaterais negativos do tratamento,

como a toxicidade intrínseca da medicação e a emergência de resistência bacteriana¹⁶.

Estudos demonstraram, por exemplo, que com a implementação do programa ABS, foi possível reduzir as infecções e colonização por MRSA, bactérias Gram-negativas multirresistentes e *C. difficile* em até 37, 51 e 32%, respectivamente. Essas intervenções foram especialmente eficazes nos departamentos de hematologia-oncologia. Quando os programas de ABS foram associados a condutas de controle de infecção intensificadas, as taxas de incidência do MDRO podem ser reduzidas em significativas porções de até 70%, e entre estas, se destaca a higiene das mãos, tendo o maior efeito de todas as medidas de controle de infecção⁸.

Para o ABS ser aplicado, é necessária uma equipe com profissionais médicos especialistas em doenças infecciosas, além de condutas rigorosas, como Auditoria e Feedback Prospectivo (AFP), necessidade de pré-autorização para alguns antimicrobianos mais restritos. A AFP deve ser conduzida com regularidade, idealmente 3 ou mais vezes na semana por um infectologista. Os dados dos pacientes e secreções colhidas devem ser examinados, reavaliado o diagnóstico da infecção e realizadas atualizações nas prescrições, com orientação da equipe especializada. O descalonamento de antibióticos, se apropriado, é sugerido neste momento. Outra parte importante na prática dos ABS é a contínua orientação da equipe do hospital, em palestras rotineiras, com o enfoque nas condutas de controle de infecção intensificadas¹.

CONCLUSÃO

A resistência bacteriana, que no passado foi negligenciada até atingir os níveis atuais, após anos de uso equivocado na escolha ou da aplicação de subdosagens, no que é um desafio ao presente e futuro da prática médica. Esse é um problema que tende a crescer, apesar do surgimento de novos estudos. Sua previsão futura de morbimortalidade faz a OMS destacar a resistência bacteriana como situação crítica, fazendo esse assunto ser levado a sério por Governos em todos os continentes.

Com a extensão de resistência às diversas classes de antibióticos de amplo espectro, algumas medicações de décadas passadas, antes abandonados por sua toxicidade ao paciente, hoje surgem como esperança, e muitas vezes, último artifício na batalha contra os organismos multirresistentes aos antibióticos. Infelizmente, mesmo a esses antibióticos, hoje reintroduzidos à terapia, já existe resistência em torno de 10% das cepas, as chamadas superbactérias. Desenvolver novos antibióticos pode não ser o melhor planejamento, visto que o desenvolvimento de novas classes de antibióticos, ou de novos exemplares é um processo que pode custar milhões, ou até bilhões de dólares

e décadas, enquanto uma nova resistência pode se desenvolver em até cinco anos.

Há, portanto novos tratamentos que podem ser considerados em associação ao esquema antimicrobiano empregado. Evidentemente que mais estudos são imprescindíveis para se recomendar com segurança algumas alternativas. Já para os programas de uso racional de antibióticos, as fortes evidências envolvidas já tornam essa prática obrigatória no combate aos organismos multidroga resistente, sobretudo se associada às demais condutas gerais, como higienização das mãos, o que pode potencializar o combate à resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. Liu P, Ohi C, Johnson J, Williamson J, Beardsley J, Luther V. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established antimicrobial stewardship program. *BMC infectious diseases*. 2016; 16(1), 751. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27955625/>
2. Grossi PA, Tebini A, Dalla DG. Novel multidrug resistant microorganisms in critically ill: a potential threat. *Minerva anestesiologica*. 2015; 81(1), 52-64. Disponível em: <http://www.minervamedica.it/index2.t?show=R02Y2015N01A0052>
3. Van Houten CB, Oved K, Eden E, Cohen A, Engelhard D, Boers S, et al. Observational multi-centre, prospective study to characterize novel pathogen-and host-related factors in hospitalized patients with lower respiratory tract infections and/or sepsis-the "TAILORED-Treatment" study. *BMC infectious diseases*. 2018; 18(1), 1-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30086729/>
4. Pitiriga V, Vrioni G, Saroglou G, Tsakris A. The impact of antibiotic stewardship programs in combating quinolone resistance: a systematic review and recommendations for more efficient interventions. *Advances in therapy*. 2017; 34(4), 854-865. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-017-0514-y>
5. Giacobbe DR, Mikulska M, Viscoli C. Recent advances in the pharmacological management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert review of clinical pharmacology*. 2018; 11(12), 1219-1236. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2018.1549487>
6. Theuretzbacher, U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Current opinion in microbiology*. 2017; 39, 106-112. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369-5274\(17\)30104-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369-5274(17)30104-2)
7. Fisher K, Trupka T, Micek ST, Juang P, Kollef MH. A prospective one-year microbiologic survey of combined pneumonia and respiratory failure. *Surgical infections*. 2017; 18(7), 827-833. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/sur.2017.111?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed
8. Lemmen SW, Lewalter K. Antibiotic stewardship and horizontal infection control are more effective than screening, isolation and eradication. *Infection*. 2018; 46(5), 581-590. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/29796739/>
9. Pettigrew MM, Johnson JK, Harris AD. The human microbiota: novel targets for hospital-acquired infections and antibiotic resistance. *Annals of epidemiology*.

2016; 26(5), 342-347. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507126/>

10. WHO/CDC/ICBDSR. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/global-prioritylist-antibiotic-resistant-bacteria/en/>

11. Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Current opinion in critical care*. 2018; 24(5), 385-393. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000534>

12. Bassetti M, Righi E, Canelutti A, Graziano E, Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018; 16(10), 749-761. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2018.1522249>

13. Manges AR, Steiner TS, Wright AJ. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infectious Diseases*. 2016; 48(8), 587-592. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2016.1177199>

14. Dryden M. Reactive oxygen therapy: a novel therapy in soft tissue infection. *Current opinion in infectious diseases*. 2017; 30(2), 143-149. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000350>

15. Pitiriga V, Dimitroulia E, Saroglou G, Tsakris A. The challenge of curbing aminoglycoside resistance: can antimicrobial stewardship programs play a critical role?. *Expert review of anti-infective therapy*. 2017; 15(10), 947-954. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2017.1382355>

16. McKinnell JA, Corman S, Patel D, Leung GH, Gordon LM, Lodise TP. Effective antimicrobial stewardship strategies for cost-effective utilization of telavancin for the treatment of patients with hospital-acquired bacterial pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*. *Clinical therapeutics*. 2018; 40(3), 406-414. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918\(18\)30012-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918(18)30012-2)

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DE UVEITE NÃO INFECCIOSAS

USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF NONINFECTIOUS UVEITIS

Pedro Salgado¹; Luis Roberto B. de Melo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Uveíte; Pan-Uveíte; Uveíte Anterior; Uveíte Posterior; Anticorpos monoclonais.
Keywords: Uveitis; Panuveitis; Uveitis Anterior; Uveitis, Posterior; Antibodies Monoclonal.

RESUMO

Introdução: A temática abordada busca conhecer as terapias utilizadas no tratamento da uveíte não infecciosa, visto que uma das principais consequências dessa patologia são a cegueira e perda da acuidade visual, o que justifica a crescente preocupação sobre esse tema. **Objetivo:** Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é conhecer os novos tratamentos utilizados na uveíte não infecciosa, além de abordar sua classificação, fisiopatologia, os fatores de risco, diagnóstico e complicações. **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 uveíte não infecciosa é uma inflamação da íris, coroide e corpo celular que podem ser classificadas de acordo com sua localização anatômica e sua etiologia infecciosa ou não. A principal manifestação clínica é a perda da acuidade visual, podendo até mesmo causar a cegueira. O tratamento inicial é feito com corticoides e imunossupressores. Atualmente, novos estudos afirmam os benefícios do uso de anticorpo monoclonal. **Conclusão:** O uso de corticoide há longo prazo apresentam diversas consequências para o indivíduo. A terapia com anticorpo monoclonal apresentou menos complicações e efeitos colaterais, além do menor custo em comparação com a terapia inicial.

ABSTRACT

Background: The thematic approached seeks to know the therapies used in the treatment of noninfectious uveitis, since one of the main consequences of this pathology is blindness and visual loss, which justifies the growing concern about this theme. **Objectives:** In this context, the objective of this study is to know the new treatments used

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

in noninfectious uveitis, as well as to address their classification, pathophysiology, risk factors, diagnosis and complications. **Methods:** This is a literature review based on specialized literature, and selected scientific articles were searched through the PubMed, SciELO and LILACS databases. **Development:** Noninfectious uveitis is an inflammation of the iris, choroid and cell body that can be classified according to their anatomical location and their infectious etiology or not. The main clinical manifestation is the loss of visual acuity and may even cause blindness. Initial treatment is with corticosteroids and immunosuppressants. Currently, new studies claim the benefits of using monoclonal antibody. **Conclusion:** Long-term use of corticosteroids has several consequences for the individual. Monoclonal antibody therapy had fewer complications and side effects, and lower cost compared to the initial therapy.

INTRODUÇÃO

A uveíte é o termo utilizado para definir a inflamação da íris, coroide e corpo ciliar. O nervo óptico e a retina podem ser afetados. ¹As doenças oculares inflamatórias são causa importante de cegueira (acuidade visual com melhor correção < 20/400 ou 0,05) e de baixa visão (acuidade visual com melhor correção entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1) no mundo todo. A incidência anual de uveíte varia, de acordo com o país, entre 17-52 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência de 38-714 casos por 100.000 habitantes. A uveíte é responsável por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no mundo ocidental e aproximadamente 35% dos pacientes referem cegueira ou baixa visão. ²

A uveíte é classificada em quatro grupos com base a localização anatômica da inflamação: uveíte anterior, sendo essa a mais comum 90% dos casos e com menor gravidade; uveíte intermediária, uveíte posterior, e uveíte difusa ou pan-uveíte (inflamação de todos os componentes anatômicos da úvea-íris, corpo ciliar e coroide).^{1,3} Além dessa, a uveíte pode ser classificada em infecciosas e não infecciosas.²

É de suma importância a realização do diagnóstico diferencial entre uveíte infecciosa ou não infecciosa para determinar o tratamento que será estabelecido. ⁴Quando o paciente apresenta uveíte infecciosa o tratamento deve ser iniciado por uma equipe multidisciplinar que inclua as especialidades de Oftalmologista e Infectologista. Já o tratamento das uveíte não infecciosas é baseado há anos no uso de corticosteróides, apesar de agentes imunossupressores também serem utilizados nos casos de doença grave ou resposta inadequada.^{3,4}

Entretanto, o risco de reações adversas oculares e/ou sistêmicas da terapia com

corticosteroides em logo prazo, incluindo desenvolvimento de catarata, glaucoma, osteoporose, intolerância à glicose, hipertensão, mudanças de humor, retenção de líquido e ganho de peso, limitam sua utilização no tratamento da uveíte infecciosa. Assim, existe uma clama demanda por terapias adicionais eficazes em pacientes com uveíte não infecciosa. O uso de agentes biológicos, como anticorpo monoclonal, são terapias inovadoras com boa resposta terapêutica.⁵

OBJETIVOS

Objetivo Primário: Explorar na literatura o tratamento das uveíte infecciosa e as indicações do uso de anticorpos monoclonais.

Objetivos Secundários: Buscar nas bases de dados eletrônicos a definição de uveíte não infecciosa, classificação, fisiopatologia, diagnóstico, as complicações a longo e curto prazo, prevenção e tratamento atuais, principalmente o uso de anticorpos monoclonais e seu mecanismo de ação.

MÉTODOS

Esse trabalho de conclusão de curso foi realizado através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Para esse fim, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, SCIELO, LILACS e BVS. Sendo selecionados os artigos entre os anos de 2008 e 2019 pertinentes, de idioma inglês e português e realizado o estudo de tais trabalhos e publicações.

DESENVOLVIMENTO

Conceito

A uveíte é o termo utilizado para um grupo diversificado de doenças inflamatórias intraoculares, de diferentes etiologias, que podem afetar locais anatômicos específicos no olho.⁶ O mesmo é composto por três camadas distintas: a túnica fibrosa, a túnica vascular e a túnica nervosa. A túnica vascular é também conhecida como úvea e apresenta um íntimo contato tanto com a esclera (túnica fibrosa) como com a retina (túnica nervosa).⁵ A úvea é dividida anatomicamente em três partes: anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coroide e esclera).⁷

A inflamação da úvea é denominada uveíte e devido ao seu íntimo contato com a retina, o acometimento da camada nervosa é muito frequente nas uveítes posteriores. Por isso muitas vezes os termos usados para as uveítes posteriores são coriorretinite ou retinocoroidite, pois há o acometimento da coroide e da retina no processo inflamatório.⁸

Classificação

A uveíte pode ser classificada de acordo acometimento anatômico; anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coroide e esclera). Uveítes com acometimento de mais de uma porção uvea são chamadas de difusas, apresentando geralmente acometimento bilateral.²

Pode ser classificada quanto a etiologia do processo inflamatório em infecciosa, nos casos em que a presença de um agente infeccioso (vírus, bactérias, fungo, protozoário ou helminto) é constatada, ou não infecciosa.⁷ Adicionalmente, a uveíte não infecciosa pode ser classificada em primária, quando se trata de uma síndrome ocular isolada ou associada à doença sistêmica, quando é acompanhada por inflamação extraocular. Os indivíduos com uveíte não infecciosa podem não apresentar um padrão característico da doença e não possuir envolvimento sistêmico que indique um diagnóstico específico. Nesses casos, o diagnóstico geralmente é apresentado como uveíte “idiopática”.⁹

Epidemiologia

As uveítes são responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no mundo ocidental e aproximadamente 35% dos pacientes referem cegueira ou baixa visão.²

Observamos que a prevalência, tanto nas uveítes infecciosas quanto nas não infecciosas foi maior no sexo feminino, sendo a maior parte branca, com primeiro grau incompleto e médio de idade de trinta e três anos. Estes resultados quanto ao sexo e idade média relacionada às uveítes não infecciosas equivalem-se aos achados da literatura. Em relação à principal causa de uveítes infecciosas, a faixa etária acometida varia entre a 1ª e 2ª décadas de vida.¹⁰

Fisiopatologia

Na patogênese da uveíte, estão envolvidos fatores genéticos, ambientais, infecciosos e imunológicos (linfócitos T e antígenos HLA), o que significa que existem variações geográficas e étnicas na distribuição da etiologia da uveíte em adultos e crianças. A distribuição e a frequência das etiologias mais frequentes da uveíte variam entre países. Acredita-se que a patogênese da uveíte autoimune envolva tanto o sistema imunológico inato quanto o adaptativo. O dano na retina é mediado por uma interação complexa entre antígenos retinianos, células T e citocinas pro-inflamatórias.⁵

O sistema imunológico desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da resposta inflamatória na uveíte, seja de origem infecciosa ou autoimune. Diversos

mediadores contribuem para o desenvolvimento de uveítes, como: elevação de citocinas inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão. ³Essas citocinas são consideradas as principais mediadoras inflamatórias, contribuem para a quebra da barreira sangue-retina levando a inflamação no local da doença.¹¹

Manifestações Clínicas

Os sintomas da uveíte podem surgir como resultado direto de inflamação ou por meio de complicações associadas e podem variar dependendo do subtipo anatômico e causa subjacente da uveíte. ⁹

Os sintomas da uveíte variam de acordo com o subtipo e a causa da doença, que podem incluir dor ocular, vermelhidão, sensibilidade à luz, visão reduzida, perda de visão periférica, visão embaçada, pontos flutuantes ou pontos escuros, distorção de objetos, entre outros sintomas. ⁷

Um estudo transversal, multicêntrico de 580 pacientes com uveíte não infecciosa nos Estados Unidos (EUA) relatou sintomas oculares no diagnóstico inicial de acordo com subtipo anatômico. A visão diminuída foi relatada em todos os subtipos anatômicos, embora mais elevada para uveíte posterior. Pontos flutuantes no campo visual e visão turva foram mais frequentes na uveíte intermediária, posterior e pan-uveíte. Sensibilidade à luz e dor ocular foram mais frequentes na uveíte anterior.⁵

Diagnóstico

A partir do quadro clínico de uveíte posterior, é obrigatória a exclusão de causas infecciosas virais, bacterianas, parasitárias, protozoárias e fúngicas por meio de exame clínico sistêmico, sorologias, exames de cultura, reação intradérmica e biópsia. Exames complementares, como angiografia fluoresceínica (retinografia fluorescente bilateral), ecografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT) e medidores de inflamação sistêmica, são úteis para quantificar o grau de acometimento inflamatório.¹¹

O diagnóstico da uveíte anterior é baseado na anamnese completa do paciente, exame ocular minucioso bilateral e avaliação sistêmica e laboratorial pertinente. A anamnese e o exame físico fornecem informações sobre doenças sistêmicas, tais como artrite, doenças gastrintestinais, infecções venéreas e doenças dermatológicas e do sistema nervoso central. Dados pessoais importantes com relação a sexo, idade, procedência, podem também ser obtidos através da anamnese. Algumas doenças ocorrem na infância e outras em faixas etárias mais avançadas. A avaliação clínica do oftalmologista é de suma importância no estabelecimento do diagnóstico do paciente com uveíte. Os exames laboratoriais devem ser pedidos apenas depois de achados

clínicos e exame ocular e físico direcionados para determinados diagnósticos diferenciais entre os muitos possíveis.¹

O diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa é iniciado pelo exame oftalmológico clínico completo, com medida da acuidade visual, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria e fundoscopia direta e indireta. O exame oftalmológico clínico deve identificar alterações oculares compatíveis com quadro de uveíte posterior, como celularidade no humor aquoso e vítreo, precipitados, nódulos e áreas de atrofia da íris, aumento ou diminuição da pressão intraocular, hiperemia conjuntival, opacificação do cristalino, lesão focal ou difusa de retina ou coroide, edema retiniano, isquemia retiniana e trombose retiniana. Devido ao grande número de doenças que podem manifestar quadro de uveíte posterior, devem ser realizados, a partir da suspeita clínica, exames complementares, visando à identificação do fator etiológico.²

A partir do quadro clínico de uveíte posterior, é obrigatória a exclusão de causas infecciosas virais, bacterianas, parasitárias, protozoárias e fúngicas através de sorologias, exame clínico sistêmico, exames culturais, reação intradérmica e biópsia. Exames complementares, como angiografia fluoresceínica (retinografia fluorescente bilateral), ultrassonografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT) e medidores de inflamação sistêmica, são úteis para quantificar o grau de acometimento inflamatório.¹¹

Avaliação sistêmica clínica, tipagem de imunocomplexos (como o HLA-B27), punção lombar e exames de imagem (como tomografia computadorizada, raio X, ressonância magnética e cintilografia) podem ser necessários na investigação complementar de doenças sistêmicas associadas e na exclusão de etiologias infecciosas e síndromes de mascaramento. Se o quadro clínico for compatível com exames inflamatórios e as etiologias infecciosas e neoplásicas forem excluídas, o diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa pode ser estabelecido.⁵

Complicações

A remissão e o tratamento correto dos pacientes diagnosticados com uveíte são de vital importância para contribuir com a redução de sequelas como catarata e glaucoma, além da perda definitiva da visão.³

Estudos têm demonstrado uma forte correlação entre a chegada tardia em um especialista em uveítes e a probabilidade de desfechos visuais ruins. A uveíte posterior e panuveíte são mais desafiadoras para tratar devido à localização da inflamação. Como consequência, os pacientes com uveíte posterior e panuveíte possuem maior risco de

desfechos adversos e possuem maior probabilidade de apresentarem perda visual. Até 50% dos pacientes com uveíte perderão 25% de sua visão e 10-15% ficarão totalmente cegos.¹²

As complicações tardias que podem ocorrer são:

- a) Sinéquias posteriores (aderências irido-cristalinas) que podem levar ao glaucoma secundário devido ao fechamento angular quando estendidas em 360 graus.
- b) Ceratopatia de banda que indica inflamação crônica.
- c) Catarata.
- d) Glaucoma secundário como complicação da doença ou secundário ao tratamento com corticosteroides.
- e) Edema macular que causa diminuição da visão em pacientes com inflamação crônica.⁴

Tratamento

O tratamento das uveítes posteriores não infecciosas é baseado na busca da homeostase imunológica dos pacientes. A terapia visa a supressão da reatividade imune aberrante e a manutenção da integridade do sistema de defesa do hospedeiro pelo maior tempo possível.²

O único tratamento amplamente aprovado para a uveíte não infecciosa são os corticosteroides. Apesar da sua eficácia, o risco de reações adversas oculares e/ou sistêmicas da terapia com corticosteroides em longo prazo, incluindo desenvolvimento de catarata, osteoporose, intolerância à glicose, e ganho de peso, limitam a sua utilização no tratamento da uveíte não infecciosa. Alguns pacientes podem até mesmo apresentar uma doença de base (por exemplo, diabetes mellitus ou hipertensão arterial grave) que impeça a utilização de corticosteroides sistêmicos. A eficácia e a segurança dos corticosteroides sistêmicos são dependentes da dose e com frequência uma resposta de eficácia adequada é obtida a uma dose que é muito alta para ser segura.⁵

Corticosteróides sistêmicos podem causar a formação de catarata e glaucoma, bem como a hipertensão, diabetes, mudanças de humor e retenção de líquidos e, por isso, o seu uso deve ser limitado. Além disso, o uso de corticosteroides sistêmicos leva à osteoporose e risco aumentado de fratura óssea. Embora o uso de corticosteroides locais contorne os efeitos colaterais sistêmicos, o aumento da pressão intraocular e o desenvolvimento de catarata ainda são comuns. Adicionalmente, a migração de implantes dentro do olho pode causar edema na córnea crônico.¹³

Devido a esses eventos adversos, o uso de corticosteroides deve ser minimizado

e há uma necessidade de uso de corticosteroides agentes poupadores de corticosteroides como terapia adjuvante. Agentes imunossupressores com diferentes modos de ação são usados para inibir ou prevenir a atividade do sistema imunológico. Eles são iniciados para minimizar o uso crônico de corticosteroides e o risco de eventos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns são a deficiência renal, hipertensão sistêmica e anormalidades metabólicas.^{2,5}

O padrão para o tratamento da uveíte não infecciosa é baseado há anos no uso de corticosteroides. Novas terapias foram introduzidas para evitar os efeitos adversos a longo prazo desse tipo de medicamento, entre os quais a elevação da pressão intraocular, catarata e glaucoma. Agentes biológicos, alquilantes e antimetabólitos são as terapias inovadoras propostas para o tratamento da uveíte não infecciosa. Mesmo assim, os esteroides continuam sendo a recomendação para o tratamento precoce da uveíte não infecciosa.²

O adalimumabe (Humira®) é um anticorpo monoclonal recombinante de imunoglobulina (IgG1) humana específico contra o fator de necrose tumoral TNF- α humano. Adalimumabe (Humira®) foi criado com o uso de tecnologia de apresentação de macrófagos que resulta em um anticorpo com regiões variáveis de cadeias pesada e leve derivado de humanos e regiões constantes de IgG1:K humana. Adalimumabe (Humira®) é produzido por tecnologia de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante em um sistema de expressão em células mamíferas e é purificado por um processo que inclui etapas específicas de inativação e retirada virais.¹⁴

Esse medicamento destinado ao tratamento de uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveíte, em pacientes adultos que tenham resposta inadequada ao uso de corticosteroides, que necessitem de redução/retirada de corticosteroides (corticosteroid-sparing) ou nos pacientes no qual o uso de corticosteroides é inapropriado. Adalimumabe também é indicado para o tratamento da psoríase em placas, artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite axial, colite ou retocolite ulcerativa e doença de Crohn.⁷ Adalimumabe pode ser administrado sozinho ou em combinação com corticoides, que podem ser ajustados de acordo com as práticas clínicas, ou outros agentes imunomoduladores não biológicos.⁵

O uso de adalimumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas, até que as infecções estejam controladas. Pacientes expostos à tuberculose, que viajaram para áreas de risco de tuberculose ou de micoses endêmicas, com histórico de infecções de repetição, com

doença de base que possa predispor o paciente a infecções ou com insuficiência cardíaca, os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar a terapia. Os efeitos adversos mais comuns (>10%) são: no trato respiratório (incluindo infecções do trato respiratório inferior e superior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes viral), leucopenia, anemia, aumento de lipídios, dor abdominal, náusea, vômito, cefaleia, rash e reação no local da injeção.⁷

Em relação ao custo e benefício do tratamento sabe-se que avaliação econômica apresentada comparando adalimumabe + prednisona com prednisona indicam RCEI de R\$ 174.0992 a R\$ 311.054,24. Tais valores refletem a variação quanto à população considerada (uveíte ativa ou inativa). Conforme discutido anteriormente, importantes aspectos não foram considerados no modelo para o cálculo de custo-efetividade. Além disso, foi possível observar que paciente em uso de anticorpo monoclonal demorou muito mais para apresentar um episódio agudo de inflamação; os pacientes com uma dose mais alta de prednisona demoraram menos para apresentar um episódio de inflamação aguda.^{5,7}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao término dessa revisão, verificou-se que é de extrema importância o conhecimento do diagnóstico e tratamento da uveíte não infecciosa e infecciosa, visto que, essa patologia pode causar diversas consequências a qualidade de vida do indivíduo, desde a diminuição da acuidade visual até mesmo a perda da visão. Sendo estes um problema preocupante, pois a capacidade visual do indivíduo é de suma importância para suas atividades cotidianas e sobrevivência no mundo.

Entre as classificações da uveíte foi possível concluir que a uveíte anterior é a mais frequente, no entanto as complicações estão mais presentes na uveíte posterior e panuveíte.

É de suma importância conhecer a fisiopatologia da uveíte para compreender seus sintomas gerais, e então fazer um diagnóstico precoce, para realizar uma intervenção o mais cedo possível na vida do paciente. Dessa forma, pode-se evitar que o paciente desenvolva alguma das complicações relacionadas à concussão em curto prazo ou até mesmo desenvolva complicações em longo prazo como, por exemplo, glaucoma, catarata e até mesmo a cegueira. Todas essas complicações cursam com a diminuição da qualidade de vida do paciente levando a morbidades ou até mesmo a mortalidade. Deve ser realizado um acompanhamento de desses indivíduos, cujas alterações funcionais do sistema motor e cognitivo podem evoluir para dificuldades mais

graves, talvez debilitantes, prejudicando a função diária.

Os investimentos nas pesquisas auxiliam na compreensão do tratamento da doença. O tratamento individualizado é fundamental para o adequado controle da uveíte e o risco versus benefício de cada opção terapêutica deve ser lembrado, visto que não existe um único tratamento. Foi possível observar que o tratamento de escolha é feito com o uso de corticosteroides, no entanto, o mesmo apresenta muitos efeitos colaterais e complicações que comprometem a qualidade de vida do paciente.

Devido aos inúmeros efeitos colaterais causados pelo uso ao longo prazo de corticoides, novas terapias estão sendo testadas para utilização no tratamento da uveíte não infecciosa. A terapia com anticorpos monoclonal é inovadora e tem apresentado algumas vantagens quando comparada com uso isolado do corticoide, visto que esse medicamento apresenta menos efeitos colaterais, além de diminuir as complicações causadas pela doença e outra grande vantagem o menor custo do medicamento para o governo.

Diante disso é possível concluir que embora o anticorpo monoclonal tenha apresentado diversos benefícios no tratamento da uveíte não infecciosa, é necessário mais investimento na área e uma análise a longo prazo dos efeitos em pacientes em uso ao longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Dimantas MAP, Lowder C, Muccioli C. Uveítes anteriores associadas a doenças sistêmicas. *ArqBras Oftalmol.* 2003; 66(2): 235-8.
2. Jacobo M, Diligenti F, Krug BC, Amaral KM, Picon PD, Gadelha MIP, et al. Uveítes posteriores não infecciosas. *ProtClinDir Ter.* 2010 Abr 23; 577-96.
3. Toro-Arango O, De-la-Torre A, Pachón-Suárez D, Salazar-Muñoz J, Parra-Morales AM. Diagnóstico y tratamiento inicial de lauveítis por médicos no oftalmólogos. *Nova.* 2017; 15(28): 99-114.
4. Fandiño DAC, Polo C, Sgroi M, Ramello PB, Andrade M. Uveitis. *Med Inf.* 2015 Jun; 22(2): 152-7
5. Abbvie. Anexo - Adalimumabe (Humira®) para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes ATIVA. Abbvie. 1-117.
6. Biancardi AL, Lani A, Moraes Jr HV. Uveítes: diretrizes terapêuticas. *RevDig Oftalmol.* 2015; 1(4):1-7
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Adalimumabe para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
8. Gery I, Chan CC. Mechanisms of uveitis. In: Yanoff M and Duker JS, editors. *Ophthalmology*, 3rd ed. Elsevier Health Sciences; 2009. p. 777-82.

- 9.Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Posteriores não Infecciosas. 2015.
- 10.Mello PRAAP, Roma AC, Moraes Júnior HV. Análise da qualidade de vida de portadores de uveítes de causas infecciosas e não infecciosas pelo questionário NEI-VFQ-25. ArqBras Oftalmol. 2008; 71(6): 847-54.
- 11.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1158, de 18 de novembro de 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- 12.Miserocchi E, Modorati G, Mosconi P, Colucci A, Bandello F. Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment. Ocular immunology and inflammation. 2010;18(4):297-304.
- 13.Solem C, Wan Y, Kirbach S, Botteman M, Cifaldi M. Incidence of events common with corticosteroid use among individuals with noninfectious uveitis. Presented at American Academy of Ophthalmology (AAO) annual meeting. 2011
- 14.Cartaya MB, Barrios MAC, Veá HB, Rodríguez KA, Frutos IA, Lescaille DV. Evaluación farmacoterapéutica y evolutiva de uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas. RevCub Oftalmol. 2014; 27(3): 369-389

O MÉDICO E A HUMANIZAÇÃO À LUZ DA PSICONEUROIMUNOLOGIA

HEALTHCARE AND HUMANIZATION IN THE LIGHT OF PSYCHONEUROIMMUNOLOGY

Mariangela R. Nunes¹; Luís Cláudio S. Motta²; Selma Va Vidal²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Psiconeuroimunologia; Humanização; Assistência Integral à Saúde.
Keywords: Psychoneuroimmunology; Humanization; Comprehensive Health Care.

RESUMO

Introdução: A saúde não é apenas a ausência de doença, mas sim o bem-estar físico, mental e social. Nesta perspectiva, o cuidado médico está atrelado indissociavelmente à Humanização. Atualmente, há evidências quanto à interação de estados emocionais aos sistemas nervoso, endócrino e imune, suscitando que a assistência em saúde não pode se restringir a aspectos orgânicos. **Objetivos:** Compreender o que as produções científicas abordam sobre o cuidado médico, a Humanização e a Psiconeuroimunidade e suas correlações. **Métodos:** Este estudo trata-se de uma revisão da literatura científica onde foram utilizados artigos encontrados em algumas das principais Bases de dados Indexadas: LILACS, SCIELO, MEDLINE, BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE (BVS) e PUBMED, sendo selecionados 22 publicações que vão do período entre 2009 e 2019. Foram incluídos também documentos da Sociedade Brasileira de Cardiologia devido a relevância para a abordagem do tema. **Resultados e Discussão:** Apesar dos inúmeros estudos e discussões a respeito da Humanização e a despeito da Política Nacional de Humanização (PNH) observa-se, ainda, a dificuldade dos profissionais de saúde em desenvolverem tais técnicas, sendo muitas vezes tratado como algo adicional ao tratamento. Com base na Psiconeuroimunidade pode-se inferir que aspectos emocionais merecem destaque na terapêutica, refletindo em um melhor prognóstico. **Conclusão:** É preciso ressignificar o cuidado médico e entender a Humanização como inerente à assistência.

ABSTRACT

Background: Health is not just the absence of disease, but physical, mental and social well-being. In this perspective, medical care is inextricably linked to Humanization.

¹ Acadêmico do curso de Medicina do Unifeso

² Docente do Curso de Medicina do Unifeso

Currently, there is evidence regarding the interaction of emotional states with the nervous, endocrine and immune systems, suggesting that healthcare cannot be restricted to organic aspects. **Objectives:** Understand what is addressed in the scientific productions on healthcare, humanization and psychoneuroimmunity and their correlations. **Methods:** This study is a review of the scientific literature of articles found in some of the main Indexed Databases were used: LILACS, SciELO, MEDLINE, Virtual Health Library (VHL) and PubMed, and 22 publications were selected from the period between 2009 and 2019. Documents from the Brazilian Society of Cardiology were also included due to their relevance to the approach to the theme. **Results and Discussion:** Despite the numerous studies and discussions about Humanization and despite the National Humanization Policy (PNH), it is still observed the difficulty of health professionals in developing such techniques, often being treated as something additional to treatment. Based on the Psiconeuroimmunity, it is inferred that emotional aspects deserve to be highlighted in therapy, reflecting in a better prognosis. **Conclusion:** It is necessary to redefine medical care and understand Humanization as inherent from care.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde é o estado de completo bem-estar físico, mental e social^{1,2}. Portanto, seu conceito ultrapassa o físico e biológico¹, relacionando-se a fatores emocionais, além das relações entre os sujeitos e o meio em que estão inseridos¹, revelando a intensidade da dimensão ético-afetiva³. Depende, assim, da ação de vários setores da sociedade e do desenvolvimento de ações sistêmicas².

Entender a saúde de forma ampla é repensar o tratamento do ser humano em sua totalidade, já que uma assistência estritamente voltada para aspectos biológicos apresenta poucos recursos para atender a multiplicidade de demandas do ser humano³.

Dentro desta perspectiva, ao longo do século XX surgiu um movimento de questionamento ao modelo biomédico que possibilitou o desenvolvimento do modelo de saúde biopsicossocial⁴. Tal modelo, como o próprio nome sugere, valoriza tanto aspectos psicológicos quanto sociais⁵, transgredindo o modelo linear de saúde, de causa e efeito⁴.

Pautada no modelo biopsicossocial, a humanização da assistência em saúde surge como um instrumento de autonomia e dignidade ao paciente, que amplia o cuidado não mais voltado apenas para a doença, o que requer um olhar diferenciado⁶.

Evidenciando a importância da Humanização e a necessidade de sua implementação, o Ministério da Saúde criou em 2003 a Política Nacional de Humanização

(PNH)³, que aponta algumas diretrizes e dispositivos para se repensar o trabalho em saúde⁷, nos quais o Sistema Único de Saúde (SUS) busca abarcar questões sociais, éticas, educacionais e psíquicas dos pacientes⁶. Tais medidas ultrapassam aspectos como cordialidade e atenção na assistência em saúde, como muitas vezes é a visão descrita pelos pacientes⁶.

Após anos da implementação da Política Nacional de Humanização (PNH), humanizar a saúde ainda é um tema vastamente presente e motivo de aflição para educadores e gestores, visto que sua concretização continua a ser um grande desafio⁸.

A discussão quanto à operacionalização da Humanização perpassa dilemas quanto à preocupação e ocupação já que muito se discute sobre o tema, mantendo-a no reino das possibilidades, porém, ocupar-se é a verdadeira ação que a tornaria real⁸.

Para tanto, é preciso compreender que a humanização em medicina não é um fator opcional, é uma ferramenta indissociável de trabalho⁸. O tratamento não deve ser destinado a um determinado órgão afetado por uma patologia, pois o cuidado é dedicado ao indivíduo como um todo e seria uma imprudência não os atender em sua totalidade⁸. Um profissional de saúde mais humano é uma demanda emergencial, porém, sua formação requer uma construção subjetiva complexa².

Estabelecer o vínculo entre médico e paciente e promover acolhimento fazem parte da terapêutica e, conseqüentemente, da clínica⁹. O cuidado torna a clínica mais eficiente ao promover satisfação do paciente e, conseqüente, adesão ao tratamento⁵. Assim, o atendimento médico transcende o desempenho cognitivo da enfermidade e culmina intrinsecamente nas inquietudes e sentimentos dos pacientes⁵. Suas inquietudes podem e devem ser encaradas não somente como consequência da patologia, mas como sua possível causa⁵.

Assim, é preciso atender a necessidade de saúde que versa sobre a real carência do indivíduo e não apenas a sua demanda de saúde, que é aquilo que o paciente traz para consulta⁹. Nesse aspecto, estudos revelam que muitos profissionais de saúde entendem que a saúde não se restringe à doença orgânica, destacando a importância da escuta sensível e da integralidade do cuidado e, sendo assim, teoricamente estes profissionais estariam aptos para suprir as necessidades de saúde que se sobrepõem às demandas⁹.

Dessa forma, entende-se que o cuidar é mais amplo do que o curar, sendo necessária uma equipe interdisciplinar, bem treinada e, acima de tudo, humanizada¹⁰. Tais recursos, contudo, podem ser tão incertos quanto sofisticados equipamentos

tecnológicos¹⁰.

A especialização e mercantilização da Medicina podem ser apontadas como possíveis causas do distanciamento da relação com o usuário⁷. Observa-se um aumento de condições crônicas de adoecimento que demandam uma assistência integral e contrapondo-se ao conhecimento teórico apresentado por diversos profissionais acerca da integralidade presencia-se a prática da saúde de forma fragmentada e impessoal⁷.

Tendo em vista um cuidado de saúde integral, aborda-se a Psiconeuroimunidade que é o estudo da complexa concatenação entre aspectos emocionais e os sistemas neurológico, endócrino e imunológico^{11,12}. Essa emergente área da saúde fomenta a compreensão do processo saúde e doença¹¹ ao fundamentar a integração mente e corpo¹². Tais achados corroboram para a importância da Humanização e sugerem técnicas mentais, cognitivas e emocionais como ferramentas terapêuticas¹¹.

OBJETIVOS

Objetivos primários:

- Compreender o que as produções científicas abordam sobre o cuidado médico, a Humanização e a Psiconeuroimunidade e suas correlações.

Objetivos secundários:

- Abordar a eficácia da humanização como parte o tratamento.

METODOLOGIA

Trata-se de uma investigação por revisão de literatura científica em que foram utilizadas para a revisão artigos encontrados em bancos de dados indexados como: LILACS, SCIELO, MEDLINE, BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE (BVS) e PUBMED, selecionados 22 artigos publicados no período entre 2009 e 2019, que evidenciavam tanto os conhecimentos sobre o cuidado médico, como Humanização e Psiconeuroimunologia.

Foi encontrado um total de 102 artigos, sendo utilizados os filtros: (I) ter a presença das palavras chaves (II) conter o assunto principal, (III) idioma português, inglês, espanhol (IV) disponibilidade da versão completa do artigo, (V) o artigo deve ser uma revisão sistemática.

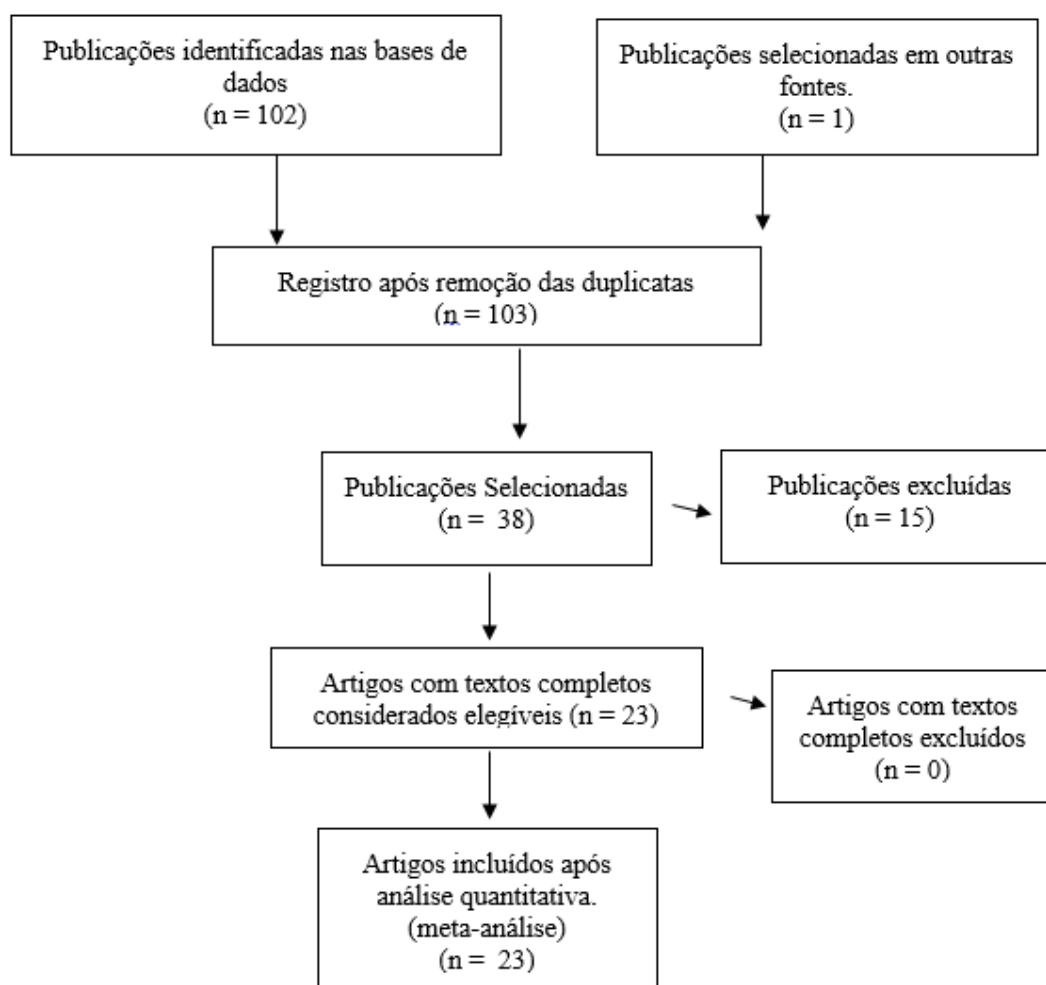
A partir dos filtros utilizados, a pré-seleção dos artigos foi feita através da leitura do título e do resumo dos artigos, sendo excluídos inicialmente desta revisão sistemática 65 artigos por não abordarem adequadamente o tema.

Após essa pré-seleção, os demais artigos foram lidos na íntegra e

permaneceram no estudo 22 artigos.

Foi utilizado como critério de inclusão aqueles cujas informações foram tidas como de grande relevância, publicados entre 2009 e 2019. Como critérios de exclusão, estipulou-se a retirada de artigos que apresentavam pouca ou nenhuma informação relevante ou relacionada ao tema, ou que não expunham subsídios adicionais aos outros dados já selecionados.

A pesquisa foi realizada entre janeiro e dezembro de 2019. Às terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvida a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permitiu o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas na busca foram: Psiconeuroimunologia, Humanização, Assistência Integral à Saúde. Foram incluídos também documentos da diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia devido à relevância para a abordagem do tema.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A edificação de práticas de humanização da assistência em saúde requer a compreensão do modelo biopsicossocial, que não prioriza o orgânico, tão pouco os

aspectos psíquicos, mas os entendem como esferas comunicantes de um mesmo todo, no caso, o indivíduo. Dentro de tal perspectiva estão os aspectos psiconeuroimunológicos².

Mas estaria o médico preparado para lidar com tais aspectos? Um estudo singular aborda as questões emocionais atreladas não só ao paciente quanto ao médico. O médico, em uma experiência avaliada como atípica e ameaçadora, relata o desejo de uma paciente em ouvi-lo cantar. Diante a surpresa, o médico e autor do artigo refere a luta interna travada pelo pessoal e profissional, o medo em ser visto como um médico de menor qualificação técnica ao se aproximar do humano, a criação de incertezas e a necessidade de atravessar as margens do comportamento profissional dito como apropriado¹³. Em contrapartida, tal experiência trouxe a reflexão da importância de mostrar-se humano, de expressar reciprocidade e ultrapassar paradigmas inadequados de inacessibilidade e construção profissional estritamente técnica¹³. A percepção do paciente como ser semelhante ao profissional aparece como elemento essencial para a humanização dos serviços de saúde⁹.

Um número ainda maior de estudos aborda a dificuldade dos profissionais de saúde, mesmo que por vezes apresentem discursos condizentes com as técnicas de humanização, em exercer a Humanização⁹. As demandas diárias e o tempo reduzido para as consultas são citadas como possíveis justificativas⁹.

Paradoxalmente, os profissionais de saúde referem à escuta sensível como método eficaz de acolhimento e até mesmo de definição de conduta através do conhecimento do histórico do paciente, entretanto, não a reconhecem como componente intrínseco à prática profissional⁹.

É importante compreender diante do conceito amplo de saúde que os diversos saberes precisam confluir para o tratamento⁹. A própria Política Nacional de Humanização, ao trazer o conceito da Transversalidade, preconiza a interlocução de diferentes saberes em prol de um cuidado integral⁹.

A formação médica também é abordada como possível entrave para as técnicas humanizadoras. Na academia são valorizadas as competências clínicas e pouco valorizadas e exercitadas as “competências relacionais”, colocando em segundo plano o sujeito e apresentando a humanização e cuidado médico holístico como coadjuvantes do tratamento⁹.

A despeito da desvalorização de aspectos subjetivos por parte dos profissionais, os pacientes expressam o desejo de serem assistidos por médicos amigáveis e

relacionáveis¹³. Desse modo, é primordial a mudança nos processos de trabalho em saúde, em que os indivíduos sejam valorizados para que ocorra melhoria das relações de cuidado⁹.

A mudança da assistência médico-centrada para um cuidado holístico tem como base de atuação o vínculo e a responsabilização dos profissionais⁹. Só há construção de vínculo quando se entende que a Humanização não é menor que qualquer aparato tecnológico⁹. Através do Princípio da Integralidade é reconhecida a necessidade de humanização das práticas em saúde⁹. Para muitos autores, a humanização, cuidado e terapêutica começa pela escuta sensível, quando as necessidades do indivíduo são reconhecidas e valorizadas⁹.

As questões emocionais, entretanto, são muitas vezes discutidas como algo totalmente abstrato¹⁴. Existem, contudo, evidências científicas da relação entre inteligência emocional e saúde física e mental, tornando concreto o que antes era considerado obscuro¹⁴. Dessa forma, compreende-se que não há só mente, ou só corpo, o que ocorre são reações psicofisiológicas que são bem exemplificadas ao pensar em uma reação ao perigo que pode ser desencadeada por um prenúncio real ou uma ameaça diária de caráter emocional¹⁵.

Logo, as emoções ligadas ao adoecer, bem como uma melhor relação médico-paciente têm efeitos positivos na qualidade dos serviços e influi diretamente no estado de saúde dos pacientes⁵. Isto não quer dizer que os médicos tenham que ser psicólogos e sim que precisam entender que uma boa prática médica vai além do suporte técnico e medicamentoso⁵. Moura e Belancieri (2018) abordam a importância da equipe multiprofissional, sendo o psicólogo um profissional importantíssimo no processo terapêutico devendo, inclusive, ser valorizado nos hospitais como essenciais no cuidado¹⁶.

Nesta perspectiva devem-se repensar características enraizadas na educação médica, onde, muitas vezes, cultiva-se o distanciamento do paciente e o ocultamento do ser humano que há no profissional como ferramenta de defesa médica¹³. De tal forma que a inadequada formação de profissionais de saúde pode se apresentar como obstáculo para as mudanças no modelo assistencial sendo a prática da assistência apresentada como saída para transpor tais barreiras⁹.

A educação médica está atrelada às relações com o atual sistema de saúde, as descobertas científicas e, sobretudo, a relação que o médico desenvolve com o paciente⁵. Atualmente, a formação médica ainda valoriza a doença física, dando menos

importância ao psicossocial, visto sua subjetividade⁵, desencadeando um atendimento frio e impessoal³. É indispensável adequar à educação médica de modo a favorecer a compreensão do processo saúde-doença como um sistema profundo desencadeado e promovido por aspectos históricos, sociais, ambientais e psicológicos⁵.

Assim, o profissionalismo, pelo menos teoricamente, passa a ser visto como o desenvolvimento técnico atrelado a valores humanísticos⁸. Auxiliar na construção de futuros profissionais que pratiquem o humanismo é incitar a reflexão sobre a condição humana⁸. O trabalho em saúde requer desenvolvimento afetivo, ético, escuta sensível e comunicação qualificada². Para tanto, alguns autores consideram que as metodologias ativas de ensino proporcionam uma construção multidimensional do profissional de saúde².

A partir do entendimento que psique e biológico são partes indissociáveis¹¹, em 1980 surgem os primeiros experimentos de Robert Ader dando vazão à criação da Psiconeuroimunologia. Tal campo da ciência dedica-se a estudar as relações entre mente e corpo^{11,17}.

Essa relação foi evidenciada por lesões ou estímulos no hipotálamo levando a alterações das funções hormonais e dos neurotransmissores com consequente remodelamento imunológico¹¹.

Apesar da interação corpo-mente ter sido abordada desde Hipócrates, no século IV a.C., sua aceitação e aplicabilidade no meio científico mostram-se pouco abordadas¹⁸.

Já em 1987 pesquisadores observaram que estados emocionais positivos quanto à saúde física e mental eram registrados no sistema límbico, melhorando a atividade imunológica¹⁸. Tal melhora pode ser explicada pela não distinção da mente entre uma imagem real ou imaginada, levando o sistema neurológico a induzir o organismo a reagir à imagem mental como se fosse real¹⁸.

O estudo revela que o otimismo é capaz de reduzir o CA 125 que é um marcador tumoral¹⁸. Pesquisas também revelam que a partir do relaxamento há aumento da atividade de células Natural Killer (NK) do sistema imune, que têm a capacidade de combater células infectadas por vírus e neoplásicas¹⁸.

Portanto, as emoções positivas potencializam a saúde e, proporcionalmente, as emoções negativas a comprometem¹⁹. A intensa ativação das respostas fisiológicas do órgão ou do sistema acarreta lesão por trabalho excessivo e consequentemente surgem transtornos psicofisiológicos como problemas digestivos, cefaleia, arritmias cardíacas e hipertensão arterial¹⁹.

O desenvolvimento de neoplasias foi correlacionado a perdas significativas como desemprego prolongado, depressão e luto anteriores ao diagnóstico. A explicação estaria na redução da resposta linfocitária, levando a imunossupressão¹⁹.

Em situações de estresse o córtex da glândula suprarrenal secreta cortisona e sua medula secreta norepinefrina (noradrenalina), sendo a secreção desta última priorizada em tais situações¹⁹. O aumento das catecolaminas prejudica as respostas de anticorpos, elucidando a interação entre estresse e sistema imunológico¹⁹.

Observou-se que 66% dos pacientes com infarto do miocárdio experimentaram algum transtorno emocional anterior ao episódio¹⁹. A depressão aparece como principal fator de aumento de risco de morte após infarto¹⁹. A observação de quase três mil pacientes durante 54 meses pôde relacionar maior mortalidade em pacientes depressivos sem doença coronária prévia, além de uma mortalidade três vezes maior entre pacientes coronariopatas e depressivos¹⁹. Tais pacientes têm risco para desenvolvimento de coronariopatias semelhante ao risco associado à obesidade e discretamente menor do que o risco associado ao tabagismo. A explicação psicofísica está no sistema límbico que controla diversas funções neurovegetativas, inclusive as cardiovasculares e originam a regulação do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático¹⁹.

Em situações de estresse e ansiedade a liberação de catecolaminas e os corticóides desencadeiam aumento da frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco, glicose, colesterol e maior consumo de oxigênio. Possivelmente, as alterações orgânicas do estado de estresse como adesividade das plaquetas favorece a oclusão arterial e, conseqüentemente, o Infarto do Miocárdio¹⁹. Outro fator a ser considerado é a ação do sistema nervoso autônomo sobre a musculatura lisa das artérias coronárias¹⁹.

Dentre as patologias mais associadas à psicossomatização estão as doenças infecciosas. Isso porque há uma redução da atividade fagocitária das células imunológicas durante episódios de excitação emocional, fato observado em pacientes com tuberculose apresentando alterações de evolução clínica que foram atreladas a problemas emocionais¹⁹.

Doenças alérgicas também recebem influência da psique, sendo a asma brônquica uma das mais constantemente relacionadas com a ansiedade e a depressão. Trata-se assim de uma patologia desencadeada e agravada por estado de ansiedade²⁰.

A neurociência também aborda a relação mente e corpo ao expor a comunicação entre tais áreas através dos neurotransmissores que coexistem fora do

Sistema Nervoso Central (SNC) e mantêm sua atuação na dependência de receptores localizados em glândulas endócrinas e células do sistema imune como mastócitos e monócitos¹⁷.

O estresse pode ser apresentado em três fases: alarme, resistência e esgotamento. Após a última fase, pode ocorrer o desenvolvimento de algumas doenças, como a hipertensão arterial, artrites e lesões miocárdicas²⁰. A informação de perigo, orgânico ou emocional, geram respostas inapropriadas do organismo que desregulam os sistemas¹⁷. A ativação constante provoca a secreção e a circulação permanentes de catecolaminas, desencadeando efeitos patológicos como aumento da pressão arterial, da glicemia, além de supressão imunológica¹¹.

A modulação neurológica da imunidade é disparada por sinais dos neurônios do hipotálamo após o contato do organismo com antígenos¹⁷. O eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal é ativado tanto por antígenos quanto por toxinas pró-inflamatórias em um quadro semelhante ao estresse¹⁷. Outro fato que correlaciona à modulação neurológica da imunidade é a inervação de órgãos imunes pelo Sistema Nervoso Autônomo Simpático¹⁷.

Inúmeros estudos apontam a imunossupressão como fator proporcional ao grau de humor negativo, sendo citadas as perdas por separação ou divórcio¹⁷.

A Psiconeuroimunologia, então, apresenta-se como alicerce para a erradicação do dualismo que, na medicina, desagrega mente e corpo. Possibilita, dessa maneira, a reflexão de profissionais e pacientes quanto ao corpo como resultado da união integrada e indissociável da mente. Os avanços nesta área podem elucidar os mecanismos de doenças ainda indecifráveis para a ciência, acarretando tratamentos mais eficazes¹⁷.

Através de um estudo analítico foi observado que pacientes com vitiligo apresentaram repigmentação significativamente maior ao receberem tratamento médico associado ao psicológico¹².

Sabe-se que diante de uma situação de estresse o Hipotálamo secreta o peptídeo CRF (Fator de Liberação da Corticotropina), que atua sobre as células da hipófise anterior, favorecendo a liberação de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Tal hormônio estimula o córtex das glândulas suprarrenais, produzindo corticoesteróides como o cortisol que prepara o organismo para a luta ou fuga. Assim, ocorre liberação de glicose dos depósitos de glicogênio, degradação de aminoácidos e mobilização de gorduras, bem como supressão temporária de respostas imunes¹¹. O controle exercido pelo hipocampo, área responsável pela elaboração de emoções, está baseado na

regulação do cortisol e liberação dos mediadores do estresse¹¹.

Outro dado observado é a propensão de desenvolvimento de câncer em indivíduos depressivos em um período de dez anos¹¹.

Dentro destas perspectivas é válida a discussão de técnicas vinculadas à mente para o tratamento físico e psíquico¹⁴. A inclusão de técnicas variadas como relaxamento, hipnose, acupuntura, terapia do riso através de projetos como os doutores da alegria, atividades psicoeducacionais em grupo, e até mesmo a valorização da espiritualidade têm sido cientificamente estudadas demonstrando eficácia no cuidado médico.

Tais técnicas, até então consideradas complementares, têm ganhado destaque no tratamento de diversas patologias. Sawada *et al* (2016), em uma Revisão Sistemática, cita entre as principais técnicas as terapias psíquicas e espirituais, relaxamento e meditação, dietas e reflexologia¹⁴. O perfil dos pacientes que mais têm buscado tais terapias são mulheres de alto nível de escolaridade e alta renda familiar¹⁴.

Atividades psicoeducacionais em grupo também têm sido citadas no enfrentamento do adoecimento, com benefícios para os pacientes e familiares que encontram conforto na interação com outros indivíduos que estejam vivenciando a mesma realidade e, então, têm parte de suas demandas emocionais atendidas¹⁶.

A maioria dos estudos, entretanto, discutem o uso de tais técnicas em áreas específicas, como no tratamento de pacientes oncológicos¹⁴.

Em 1978 foram publicados os primeiros estudos¹¹ sobre o uso de técnicas cognitivas e relaxamento associadas a tratamentos convencionais¹⁸. Entre os 159 pacientes com reduzida expectativa de vida observados ao longo de dois anos àqueles que tiveram seus tratamentos ampliados com as técnicas sugeridas apresentaram significativa melhora clínica e estabilização do quadro¹¹. Assim, as técnicas de relaxamento aparecem como instrumento importante no tratamento de doenças orgânicas, além de redução de ansiedade e estresse, mais uma vez salientando a necessidade de um cuidado integral e não mais pautado na dicotomia mente-corpo^{12,18}.

Atualmente, a hipnose já é abordada pela ciência como estratégia para o manejo da dor¹⁶. As técnicas de relaxamento atuam no prognóstico dos pacientes, pois a informação emocional é armazenada no hemisfério cerebral direito que se conecta ao sistema límbico, funcionando como a interlocução entre consciência e meio interno do corpo. Através do corpo caloso a informação é transmitida ao hemisfério cerebral esquerdo, responsável pelo pensamento lógico¹².

O exercício físico também aparece como fator importante no tratamento e,

apesar do conhecimento sobre o bem-estar atrelado à atividade ainda há pouca discussão sobre esse tema vinculado a doenças graves, como câncer por exemplo¹⁴.

A acupuntura, da mesma forma, pode ser benéfica na terapêutica e já há defesas quanto a sua aplicação na redução de efeitos colaterais durante tratamento quimioterápico¹⁴.

Atualmente, o riso ganha destaque na terapêutica e com a finalidade de humanizar o ambiente hospitalar e ampliar o conceito de cura, diversos grupos têm desenvolvido programas que inserem o “doutor alegria” no hospital. Os autores acreditam no fortalecimento das relações humanas a partir do riso e evidências apontam para a maior adesão ao tratamento e adaptação ao ambiente hospitalar através de tais técnicas. O riso proporciona a liberação de endorfina, promovendo alívio da dor, diminuição dos níveis pressóricos, além de favorecer a captação de oxigênio pelos alvéolos pulmonares³.

O enfoque físico-biológico da doença também sofreu influência da dicotomia entre religião e ciência²¹. Atualmente, com o conceito ampliado de saúde e a integralidade do cuidado há maior valorização também de aspectos espirituais²¹. Além disso, artigos têm apresentado os benefícios da prática de oração, inclusive em casos de patologias graves como as oncológicas¹⁴. As práticas religiosas estão atreladas a maior bem-estar, redução no uso de drogas e menor probabilidade de desenvolver doenças psiquiátricas^{11,21,22}, consequente ao fortalecimento de vias psiconeuroimunológicas, psiconeuroendócrinas e psicofisiológicas²¹. Verificou-se que indivíduos religiosos apresentam melhores níveis pressóricos, menor risco cardiovascular, melhores perfis lipídicos e glicêmicos, redução dos marcadores inflamatórios, melhor ativação do sistema imune além de maior expectativa de vida²².

Diante de tais achados, a Organização Mundial de Saúde incorporou a dimensão espiritual à concepção de saúde²¹, no módulo “espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais”. A espiritualidade é abordada como aspectos morais, mentais e emocionais, não estando atrelado a uma religião específica²². No presente ano a Sociedade Brasileira de Cardiologia passou a recomendar a abordagem da espiritualidade nos consultórios médicos respaldada por diversos estudos científicos que comprovam os benefícios da espiritualidade no sistema cardiovascular²². Um estudo com 500 indivíduos indica que a saúde está intimamente atrelada as crenças pessoais e bem-estar espiritual¹¹.

Os profissionais da saúde, contudo, não são educados para abordagem de questões religiosas, apresentando dificuldades no enfrentamento da temática²³. O

desconhecimento da temática e desatualização sobre as abordagens científicas aparecem como obstáculos para o exercício da espiritualidade em saúde²².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreender a saúde como bem-estar completo e não apenas ausência de patologia é primordial para o entendimento do processo de adoecer. Em detrimento de um conceito definido há anos e do conhecimento dos profissionais de saúde, percebe-se uma dificuldade em vencer o modelo biomédico atingindo a visão biopsicossocial do cuidado e garantindo um atendimento baseado na integralidade.

A humanização permite a utilização de técnicas vinculadas a aspectos emocionais como instrumentos para a terapêutica em saúde e o cuidado médico. Há, contudo, uma visão restrita a respeito em que muitas vezes os aspectos humanizantes são vistos como co-fatores e não parte intrínseca ao tratamento.

A Psiconeuroimunologia surge como importante ferramenta para a fomentação científica da relação mente e corpo e consequentemente para justificar a aplicabilidade de uma assistência que valorize e integre os diversos aspectos do ser humano.

A educação médica, contudo, ainda carece de maior investimento quanto aos aspectos não biológicos e os estudos apontam para a dificuldade dos profissionais em abordar assuntos considerados subjetivos e muitas vezes colocados como de menor importância.

A correlação emocional e fisiológica está comprovada cientificamente e é abordada há anos, contudo, observa-se pouco investimento na área e pouca aplicabilidade. As diversas técnicas com enfoque psicológico são abordadas nos estudos evidenciando melhora de prognóstico dos pacientes. Assim, recomenda-se a aplicação de práticas humanizantes em saúde como parte do tratamento, sobretudo em ambiente hospitalar onde o isolamento social é destacado. Todas as técnicas aqui abordadas podem e devem ser inseridas em ambiente hospitalar, visto à fragilidade e isolamento dos pacientes hospitalizados e a necessidade de integralizar o cuidado médico, favorecendo a relação com a equipe e as reações imunes.

Muitas vezes projetos são aplicados especificamente em áreas como oncologia e pediatria, porém, devem-se ampliar tais medidas para os diversos pacientes, oferecendo suporte emocional que acarretará melhora clínica como abordado neste trabalho. É essencial ressignificar o cuidado médico e entender que a Humanização não é algo dissociável à assistência.

Este estudo oportuniza a reflexão do cuidado médico e a importância da

Humanização na assistência em saúde, com destaque para a relação mente e corpo abordada pela Psiconeuroimunidade. Este trabalho, entretanto, não encerra a abordagem sobre o tema, frisando a necessidade de maiores estudos na área, maior discussão acadêmica e, sobretudo, maior aplicabilidade.

REFERÊNCIAS

01. Oliveira E, Andrade MCM. A Psico-oncologia e seus diversos desdobramentos. Revista Mosaico, 2019 [acesso em 25 de nov. 2019]; Volume 10, número 1. Disponível em: <http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RM/article/view/1685>
02. Barreto RA. Um profissional de saúde mais humano como medicamento. Estud. psicanal. Belo Horizonte, 2019 [acesso em 9 set. 2019]; n. 51, p. 177-182, jun. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010034372019000100018&lng=pt&nrm=iso .
03. Braga CM, Santos DLV, Rodrigues TG. Doutores Por um Triz: Porque rir é o melhor remédio. Caminho aberto: revista de extensão do IFSC, 2019, 9. Caminho Aberto - Revista de Extensão do IFSC. 2018 [acesso em 15 de jul. 2019]; | ano 5 | n. 9 |. Disponível em: <http://periodicos.ifsc.edu.br/index.php/caminhoaberto/article/view/2433>
04. Souza ARB, Delevati D. O fazer do psicólogo na saúde. Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde Fits | Maceió | maio 2013. [acesso em 03 abril 2019]; v. 1 |n.2|p.79-87|. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/index.php/fitsbiosauade/article/viewFile/620/368>
05. Bucker LCG, Franco LS, Leão MOGC, Oliveira, MR, Higino SM, Mello, DR, Vitarelli AM. (2018). Comunicação acessível na relação médico-paciente durante a anamnese. REINPEC-Revista Interdisciplinar Pensamento Científico. [acesso em 30 de out. 2019]; 4(1). Disponível em: <http://reinpec.srvroot.com:8686/reinpec/index.php/reinpec/article/view/368>
06. Araújo EDJM, Ponte KMA, Araújo LM, Farias MS. Satisfação dos familiares com a Humanização da assistência em UTI. SANARE-Revista de Políticas Públicas, 2019. [acesso em 30 jun. 2019]; 18(1). Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1300/681>.
07. Fontoura, AMT. Humanização em saúde: da alienação em Marx às micropolíticas. 2019 [acesso em 29 de set. 2019]; Volume 35, n 4, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2019.v35n4/e00028219/>
08. Moreto G, Blasco PG. Humanizando a Saúde: Preocupação ou Ocupação? Humanizando la Salud: Preocupación u Ocupación? Humanizing Health: Concern or Occupation? Archivos en Artículo Editorial Vol, 2019 [acesso em 01 dez. 2019]; 21.3: 85-88. Disponível em: <https://sobramfa.com.br/wpcontent/uploads/2019/09/Humanizando-a-Sa%C3%BAde-Preocupa%C3%A7%C3%A3o-ou-Ocupa%C3%A7%C3%A3o-amf193a.pdf>
09. Souza SAL, Silveira LMC. (Re)Conhecendo a escuta como recurso terapêutico no cuidado à saúde da mulher. Rev. Psicol. Saúde [Internet]. 2019 [acesso em 5 ago 2019];11(1):19-42. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177093X2019000100002&lng=pt.

10. Lopes Júnior LC, Lima RAG. Cuidado ao câncer e prática interdisciplinar. Cad. Saúde Pública. 2019 [acesso em 20 out. 2019]; 35 (1): e00193218. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2019000108001&lng=en.
11. Alminhana LO, Noah SV. Saúde e Espiritualidade: Contribuições da psiconeuroimunologia e técnicas mente-corpo para o tratamento do câncer. Estudos Teológicos (São Leopoldo). [Internet]. 2010 [acesso 26 jun. 2019]; 50 (2): 260-72. Disponível em: http://periodico.est.edu.br/index.php/estudos_teologicos/article/viewArticle/101
12. Muller MC, Calvetti PU, Redivo LB, Geyer JG, Jarros RB. Técnicas de Relaxamento e Visualização na Psicologia da Saúde. Revista de Psicologia da IMED. 2009 [acesso em 03 maio 2019]; 1(1):21-33. Disponível em <https://seer.imed.edu.br/index.php/revistapsico/article/view/37>
13. Wales, J. Last Song-Sharing Humanity while Maintaining Boundaries. The New England journal of medicine, 2019 [acesso em 19 nov 2019]; 381.20: 1894-1895. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1907600>
14. Sawada NO, Nicolussi AC, Paula JM, Garcia-Caro MP, Marti-Garcia C, Cruz-Quintana F. Calidad de vida de pacientes brasileños y españoles con cáncer en tratamiento de quimioterapia: revisión integradora de la literatura. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2016 [acesso em 2 jun. 2019]; 24:e2688. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010411692016000100601&lng=en.
15. González, AEM, Piqueras JA, Linares VR. Inteligencia Emocional en la Salud Física y Mental. Electronic Journal of Research in Educational Psychology [Internet]. 2010; [acesso em 01 nov. 2019]; 8(2): 861-890. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=293122002020>><http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/293122002020>
16. Moura EA, Belancieri MF. Práticas Psicológicas com pacientes oncológicos: estudo teórico. Psychological practices with oncological patients: Theoretical Study, 2018 [acesso em 24 out. 2019]; n 18. Disponível em: <http://www.salesianolins.br/universitaria/artigos/no18/artigo54.pdf>
17. Freitas CC, Oliveira MS, Santos RS. Inter-relação entre depressão e a atividade do sistema imune. 2016. [acesso em 10 de jun. 2019]. Disponível em: http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/Pesquisar_5/21-11-2016-21.44.42.pdf
18. Lufiego CAF, Schneider RH, Bós AJG. Avaliação do estresse e ansiedade em pacientes quimioterápicos submetidos a relaxamento. Psic., Saúde & Doenças [Internet]. 2017 Dec [acesso em 29 jan. 2019]; 18(3): 789-800. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S164500862017000300013&lng=en
19. Souza MR, Henning F. Um breve olhar sobre a melancolia e sua complexa relação com o morrer. Revista Interdisciplinar Científica Aplicada, Blumenau, v.11, n.2, p.31-52, TRI II 2017. ISSN 1980-703.
20. Vieira JW, Gusmão JELS, Bezerra MGCE, Costa YSA, Junior, JRR. O caráter do sistema imunológico: um diálogo entre psicossomática e profissionais de saúde. [acesso em 03 out. 2019]. Disponível em: http://www.editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA13_ID433_10042017133500.pdf

21. Gomes MV, Xavier ASG, Carvalho ESS, Cordeiro RC, Ferreira SL, Morbeck AD. “À espera de um milagre”: espiritualidade/religiosidade no enfrentamento da doença falciforme. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2019 [acesso em 9 nov. 2019] ; 72(6): 1554-1561. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003471672019000601554&lng=en.
22. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Prevenção Espiritualidade e Saúde. 2019. [acesso em 03 dez. 2019]. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf>
23. Saad M, Medeiros R. [Alignment between religious beliefs of the patient and hospital treatment]. Rev Educ Contin Saúde Einstein [Internet]. 2012 [acesso em 7 jul. 2019];10(1):36-7. Disponível em: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/2300-36-37.pdf> Portuguese.

A INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA E AS NOVAS POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS

INFLAMMATION IN SCHIZOPHRENIA AND THE NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Heitor A. C. Lourenço¹; Dartagnan Rache²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Esquizofrenia; Inflamação; Citocinas, Estresse oxidativo, Anti-inflamatórios.
Keywords: Schizophrenia; Inflammation; Cytokines, Oxidative Stress, Anti-inflammatory Agents.

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é talvez o mais enigmático e devastador transtorno psiquiátrico. Trata-se de uma psicopatologia crônica e debilitadora, de origem multifatorial com incidência de 1% na população. As hipóteses fisiopatológicas mais aceitas atualmente são baseadas na desregulação de neurotransmissores, como a dopamina e a serotonina. Contudo, pesquisas no ramo da neuropsicoimunologia vêm descrevendo teorias baseadas na resposta imunológica e inflamatória para complementar compreensão da esquizofrenia. Além disso, estudos discutem os benefícios da terapêutica anti-inflamatória adjuvante ao tratamento antipsicótico.

Objetivo: Tendo em vista que as últimas publicações enfatizam o papel do sistema inflamatório e seus mediadores na fisiopatologia da esquizofrenia. O objetivo dessa revisão é abordar os principais fatores envolvidos; assim como as novas possibilidades terapêuticas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter analítico comparativo, baseado em artigos científicos datados de 2004 a 2019. **Discussão:** As citocinas inflamatórias são responsáveis por diversas funções fisiológicas no organismo como: sinalização celular, controle da neurogênese, neuroplasticidade, participação na produção de espécies reativas de oxigênio, entre outras. Pesquisas recentes demonstram que pacientes portadores de esquizofrenia apresentam alterações no sistema inflamatório, caracterizadas por um estado pró-inflamatório, aumento na produção de radicais livres e alterações no metabolismo do triptofano. Além disso, discute-se o papel dos agentes anti-inflamatórios na melhora dos sintomas psicóticos.

Conclusão: Foi possível identificar uma relação positiva entre os níveis séricos de citocinas inflamatórias e a progressão da esquizofrenia. Pode-se concluir também que o

¹ Acadêmico do curso de Medicina do UNIFESO

² Professor do curso de Medicina do UNIFESO

uso de medicamentos anti-inflamatórios tem ação positiva nos sintomas e no prognóstico da doença.

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is perhaps the most enigmatic and devastating psychiatric disorder. It is a chronic and debilitating psychiatric disorder, of multifactorial origin, with an incidence of 1% in the population. The most accepted pathophysiological hypotheses is based on the dysfunction of neurotransmitters, such as dopamine and serotonin. However, research in the field of neuropsychimmunology has been describing a theory based on the immune and inflammatory response to complement understanding of schizophrenia. **Objectives:** Given that the latest publications emphasize the role of the inflammatory system and its mediators in the pathophysiology of schizophrenia. The purpose of this review is to address the main factors involved; as well as the new therapeutic possibilities. **Methods:** This is a comparative analytical bibliographic review based on scientific articles dated from 2004 to 2019. **Discussion:** Inflammatory cytokines are responsible for several physiological functions in the body such as: cellular signaling, neurogenesis control, neuroplasticity, participation in the production of reactive oxygen species, among others. Recent research shows that patients with schizophrenia have alterations in the inflammatory system characterized by a pro-inflammatory state, increased free radical production and alterations in tryptophan metabolism. In addition, the role of anti-inflammatory agents in improving psychotic symptoms is discussed. **Conclusion:** It was possible to identify a positive relationship between serum levels of inflammatory cytokines and the progression of schizophrenia. It can also be concluded that the use of anti-inflammatory drugs has a positive action on the symptoms and prognosis of the disease.

INTRODUÇÃO

Define-se esquizofrenia como uma psicopatologia crônica, debilitadora, de origem idiopática e multifatorial¹. Trata-se da mais enigmática e devastadora patologia mental, podendo levar ao comprometimento severo do pensamento, percepção, comportamento e cognição^{2,3}. A prevalência da esquizofrenia é de 1% e sua incidência anual está entre 0,1 e 0,7 novos casos para cada 1000 habitantes¹.

A palavra esquizofrenia deriva do verbo grego 'schizo' que significa separar, clivar e pelo substantivo 'phrén' que significa espírito, personalidade. O conceito de esquizofrenia data do início do século XX quando Emil Kraepelin rearranjou o termo

psicose em 'paranoia', 'psicose maníaco-depressiva' e 'demência precoce' que englobava três subtipos: hebefrenia, catatonia e paranoia⁴. Em 1911 o psiquiatra Eugen Bleuler criou o termo 'esquizofrenia' que substituiu a demência precoce. O intuito era indicar, no termo, a cisão entre as funções psíquicas. Bleuler descreveu também os quatro sintomas fundamentais da esquizofrenia, conhecidos como 'os quatro As': associação frouxa de ideias, ambivalência, autismo e alteração do afeto^{1,4}.

A esquizofrenia é um transtorno crônico, multifatorial, no qual fatores genéticos e ambientais se sobrepõem desencadeando a patologia². Em relação às alterações bioquímicas do transtorno, várias hipóteses foram aventadas e a mais aceita atualmente é a de uma hiperatividade do sistema dopaminérgico central¹. Entretanto, devido às inconsistências nessa teoria, outros neurotransmissores foram relacionados à fisiopatologia da esquizofrenia, dentre eles: serotonina, glutamato, neuromoduladores, ácido gama-aminobutírico (GABA) e neuropeptídeos. Apesar de todos os avanços na área da psiquiatria, esses mecanismos ainda não foram totalmente elucidados e ainda existem lacunas a serem preenchidas a respeito da fisiopatologia do transtorno⁵.

Evidências acumuladas ao longo de décadas mostram novos horizontes no conceito fisiopatológico e bioquímico da esquizofrenia. Descreve-se uma associação intrínseca entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central (SNC) que está diretamente relacionada ao desenvolvimento e progressão das psicopatologias⁶. Essa hipótese postula que processos inflamatórios e neuroimunes se relacionam, podendo contribuir no desenvolvimento/progressão da doença^{5,6}. Estudos no campo da neurofisiologia, psicofarmacologia, genética e neuroimunologia revelaram uma série de marcadores imunobiológicos em pacientes portadores de esquizofrenia⁵.

Caracteriza-se neuroinflamação como a ativação das células da micróglia e astrócitos; essa ativação leva a síntese de fatores nocivos que causam dano estrutural e comprometem a neurotransmissão⁷. Os estudos de neuroimagem com PET-scan mostram que em portadores de esquizofrenia ocorre ativação da micróglia na substância cinzenta e hipocampo além de redução volumétrica na substância cinzenta, podendo contribuir para progressão do distúrbio⁵. Estudos de associação ampla de genoma (GWAS) indicam que a esquizofrenia está relacionada com genes envolvidos na resposta imune adaptativa (Linfócitos Th1, Th2 e B e anticorpos) e no complexo de histocompatibilidade (MHC)^{5,6}.

O processo inflamatório prejudica a resposta aos antipsicóticos e antidepressivos. Foi comprovado que pacientes que não respondem adequadamente

aos antipsicóticos apresentam níveis de citocinas mais elevados do que aqueles que respondem⁶. Foi demonstrada também a ação imunomoduladora dos antipsicóticos atípicos, uma vez que seu uso está associado à melhora dos sintomas e redução de IL-6, TNF- α e NO⁵. Por último, as pesquisas mais atuais estudam a utilidade de drogas anti-inflamatórias e imunomoduladoras como adjuvante no tratamento dos quadros de esquizofrenia⁶.

Baseando-se na hipótese inflamatória da esquizofrenia, pesquisadores seguem estudando a possível associação de medicamentos com ação anti-inflamatória e imunomoduladora no tratamento de pacientes portadores de esquizofrenia. Essas pesquisas mostram um avanço promissor para o arsenal terapêutico da esquizofrenia. Os principais medicamentos estudados são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), imunomoduladores e a minociclina, um antibiótico da classe das tetraciclinas ^{5,6}.

OBJETIVOS

Esse trabalho tem como objetivo principal apresentar o papel do sistema inflamatório e imunológico na fisiopatologia da esquizofrenia. Secundariamente objetiva-se descrever os estudos mais atuais no que diz respeito à associação de agentes anti-inflamatórios com o tratamento antipsicótico. E também a possível ação imunomoduladora desses medicamentos.

METODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter analítico comparativo, baseado em artigos científicos datados de 2006 a 2019, nos idiomas: português inglês e espanhol, sobre o papel da inflamação na esquizofrenia e o papel dos agentes anti-inflamatórios. Foram excluídos os artigos publicados antes do ano 2006, assim como aqueles não escritos em português, inglês ou espanhol.

O levantamento bibliográfico foi realizado no banco de dados do PubMed e Scielo utilizando os descritores "Schizophrenia"; "Inflammation"; "Cytokines", "Oxidative Stress", "Anti-inflammatory Agents". Os artigos utilizados para a confecção desse estudo variam entre revisões bibliográficas, ensaios clínicos randomizados e estudos de caso. Na base de dados do PubMed foram encontrados 325 artigos no qual foram filtrados em língua inglesa e portuguesa nos últimos 18 anos. Foram analisados e selecionados em relação ao título e sua relevância ao tema abordado, sendo 20 artigos selecionados, e utilizados 10 desses para a confecção do trabalho.

Na base de dados do Scielo foram encontrados 238 artigos no qual foram

filtrados em língua inglesa e portuguesa nos últimos 18 anos. Foram analisados em relação ao título e sua relevância ao tema abordado, sendo 12 selecionados, e utilizados 6 desses artigos para a confecção do trabalho.

DISCUSSÃO

O modelo de doença mais aceito atualmente é o da ‘vulnerabilidade vs estresse’ no qual aquele paciente vulnerável, ou seja, geneticamente predisposto, tem maior probabilidade de desenvolver a doença clínica na presença de fatores ambientais e psicológicos estressores e na incapacidade de lidar com eles³. Os achados genéticos mais relevantes são a grande concordância entre gêmeos monozigóticos (50%) e dizigóticos (12%) e o fato do componente genético contribuir em 70% no risco de uma filha de mãe biológica portadora de esquizofrenia desenvolver a doença. Os outros 30% dependem dos componentes ambientais tais como estresse psicossocial ou injúrias cerebrais na infância ^{1,2}. Por fim, estudos mostraram que se trata de uma mutação poligênica envolvendo principalmente os cromossomos 1,6, 8, 13, 15 e 22 ².

As citocinas inflamatórias periféricas e centrais exercem efeitos diversos que vão desde a sinalização imunológica até a regulação de processos neurais complexos como a neurogênese e a neuroplasticidade⁷. A esquizofrenia parece estar associada a uma disparidade nos níveis de algumas dessas citocinas provocando prejuízo para as funções neurofisiológicas. Evidências mostram aumento na atividade de células Th1 e Th2 e suas interleucinas (IL-1, TNF- α , IL-6, Interferon, IL-8, IL-10)^{5,7}. Estudos recentes sugerem que essas citocinas provocam além de dano celular a hiperativação da micróglia com consequente produção de citocinas inflamatórias cerebrais, radicais livres e alterações na metabolização de neurotransmissores, especialmente da serotonina e glutamato⁷.

Por muito tempo considerou-se o SNC, devido à barreira hematoencefálica, um órgão não suscetível à resposta inflamatória sistêmica. Entretanto, estudos já demonstraram que o SNC possui um sistema imune endógeno formado por células imunocompetentes: os astrócitos e a micróglia. Ambas, conjuntamente, são as células responsáveis pela ativação imunológica no SNC. Além da sua ação no sistema imune, essas células também contribuem para formação do citoesqueleto cerebral, modulam as atividades sinápticas e também se relacionam diretamente com outras células endoteliais e neurônios fora do SNC. Quando ativadas, no processo de neuroinflamação, promovem hipersecreção de citocinas neurotróficas e inflamatórias como a Interleucina 1b (IL-1 β) e S100B⁸. Além de aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio e

modificar a cascata de catabolismo do triptofano⁶. A hiperativação microglial está associada à lesão e atrofia cerebral regional, poda sináptica excessiva, alteração da neurogênese e neuroplasticidade⁷.

A IL-1b e a S100B, em níveis fisiológicos, regulam inúmeras funções como a produção de citoesqueleto, plasticidade neuronal, proliferação celular e metabolismo energético. Quando em níveis elevados, estimulam a produção de citocinas inflamatórias (IL-1b, IL-6, TNF-a) e aumentam a expressão microglial de ciclooxygenase-2 e da enzima óxido nítrico sintase induzível, induzindo assim uma cascata imunológica exacerbada e duradoura que culmina com lesão e morte cerebral crônica⁹. Além disso, foi proposto que os níveis sanguíneos elevados de citocinas inflamatórias periféricas, principalmente interleucina-6, também estimulam a produção da citocina S100B e consequente ativação da micróglia, gerando um ciclo inflamatório crônico⁸.

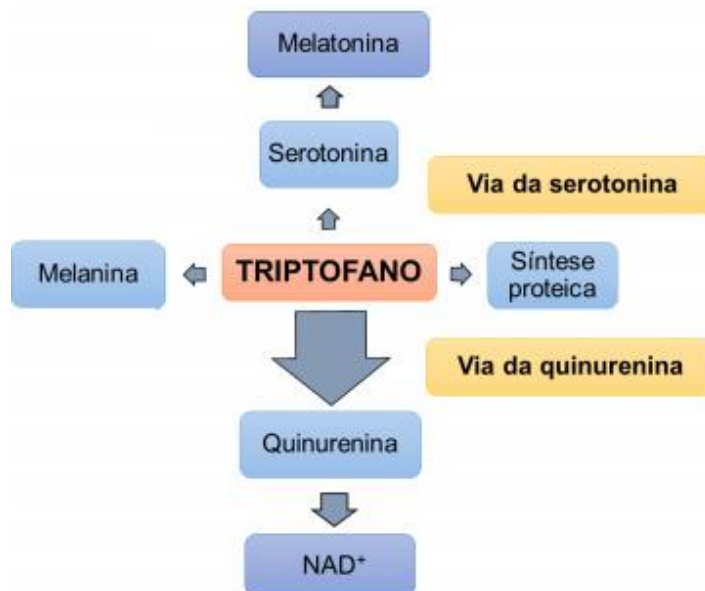
A hipótese glial para a esquizofrenia baseia-se em estudos que demonstraram uma expressão anormal de genes relacionados à hiperativação de micróglia e astrócitos e hiperfunção/secreção da proteína S100B. Uma metanálise com 13 estudos e 420 pacientes mostrou que a SB100 sérica está elevada em comparação com o grupo controle. Em 2004 um estudo produzido por Rothermundt, mostrou que durante um surto psicótico, há maior concentração dessa proteína no líquido desses pacientes quando comparado ao controle. Por último, um recente estudo post mortem evidenciou maior densidade de células positivas para S100B na região cortical de pacientes com esquizofrenia paranóide⁹.

O papel fisiológico das substâncias antioxidantes endógenas é o de neutralizar os radicais livres (RL), potencialmente lesivos, produzidos pelo metabolismo celular. Quando ocorre desequilíbrio entre essas substâncias, seja por aumento na produção RL ou defeito sistema antioxidante ou ambos, de denomina-se estresse oxidativo, com alto potencial de toxicidade celular e apoptose. Todos os tecidos são vulneráveis aos RL, entretanto, o SNC é mais afetado devido à alta taxa de extração de oxigênio e altos níveis de lipídeos poli-insaturados capazes de sofrer peroxidação lipídica mais facilmente⁵. Nos pacientes portadores de esquizofrenia foi demonstrado um sistema antioxidante defeituoso, incapaz de exercer proteção contra possíveis danos celulares⁷. Foi demonstrado que o aumento da IL-1b pode induzir a ativação de receptores da enzima óxido nítrico sintase nas células vasculares cerebrais com consequente produção de óxido nítrico e lesão celular¹⁰. Há também relatos de uma deficiência na resposta inata do organismo, como por exemplo, redução da resposta IgM que possui propriedades

antioxidantes e anti-inflamatórias¹⁰. Estudos mais recentes revelam ainda uma menor concentração sérica das principais substâncias antioxidantes (catalase – CAT; superóxido dismutase – SOD e glutathione reduzida – GSH) em pacientes esquizofrênicos⁵.

O triptofano, um aminoácido essencial obtido principalmente pela dieta, é o precursor da síntese de serotonina (5-HT) e outros produtos neuroativos resultantes do seu metabolismo: melatonina, 3- hidroxiquinurenina (3-HK), ácido quinólico (AQ), quinurenico (QUINA) e picólico, entre outros ^{11,12}. Ao atravessar a barreira hematoencefálica essas substâncias exercem diferentes ações no sistema nervoso central⁷. Existem duas vias principais de metabolização do triptofano: a via da serotonina e a via da quinurenina (QUIN); sendo que 95% é pela via QUIN e apenas 1% pela 5HT, os outros 4% são direcionados a produção de melanina e proteínas¹². Estudos vêm demonstrando que a via da quinurenina é um importante produtor de agentes ativos no SNC, os TRYCAT'S. Alguns com efeitos neurotóxicos (AQ, 3-HK e ácido picolínico) e outros com efeitos neuroprotetores (QUINA). A enzima indolamina-2,3- oxigenase (IDO) é a responsável pelo controle e regulação dessas substâncias¹².

Figura 3 - Metabolismo do Triptofano



Fonte: Carvalho S. M¹²

A via da QUIN está alterada em diversas patologias neuropsiquiátricas, inclusive na esquizofrenia. Além disso, a produção de mediadores inflamatórios periféricos (IL-6, IL-1, TNF-α) e centrais (SB-100, IL-1β) são capazes de ativar a enzima IDO e consequentemente reduzir a concentração de triptofano e aumentar a produção de TRYCAT'S nocivos¹². Os diferentes produtos do triptofano exercem efeitos neurotóxicos e excitotóxico que podem afetar diretamente a plasticidade neuronal, a poda neural e a

neurogênese, explicando a progressão da esquizofrenia¹⁰. Estudos recentes demonstraram tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo* a relação de pacientes com níveis aumentados de AQ e 3-HK no líquido com sintomas de psicose, ansiedade e déficit cognitivo. O mecanismo mais aceito é a capacidade de indução ao estresse oxidativo e efeito neurotóxico e citotóxico¹². Ocorre também a desregulação na transmissão mesolímbica de dopamina, relacionada aos sintomas psicóticos⁷.

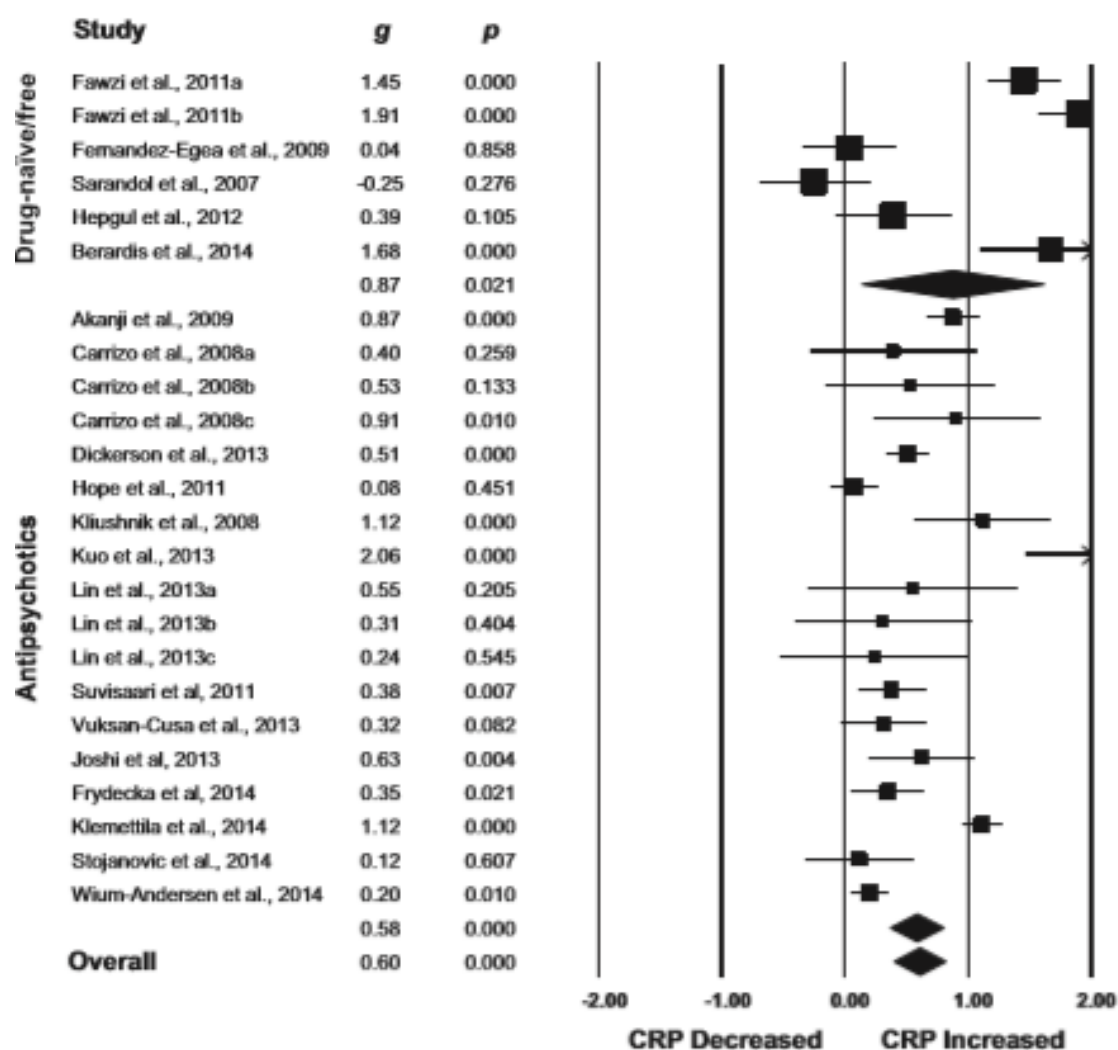
Em pacientes portadores de esquizofrenia o sistema inflamatório, desregulado e hiperativado, é responsável pela estimulação da enzima IDO e consequente aumento dos TRYCATS's nocivos. Recentemente foi descrito, em pacientes esquizofrênicos, tanto níveis elevados de anticorpos IgA para 3-HK e QA quanto aumento da relação TYCAT nociva/protetora¹¹. Outro estudo também demonstrou que pacientes psicóticos apresentam níveis elevados de 3-HK sérico, assim como sua relação com sintomas psicopatológicos. Foi descrito na literatura a relação direta dos níveis elevados de 3-HK com déficits cognitivos e psicose⁷. Os produtos nocivos do metabolismo do triptofano podem causar alterações na barreira hematoencefálica e alterar o transporte ativo de citocinas inflamatórias, contribuindo para lesão cerebral¹⁰. Por último, foi descrito que o ácido quinólico, elevado nos pacientes esquizofrênicos, é um agonista do receptor de glutamato e a ativação desses leva a um aumento no influxo de cálcio nos neurônios contribuindo ainda mais para geração de radicais livres, peroxidação lipídica e consequentemente lesão neuronal¹¹.

Apesar de a maioria dos estudos se concentrarem nas citocinas inflamatórias, outro marcador de inflamação vem ganhando relevância na psicopatogênese da esquizofrenia, a proteína C reativa (PCR). Trata-se de um marcador, muito sensível, de inflamação sistêmica, produzido pelos hepatócitos e modulado por citocinas inflamatórias, principalmente IL-6 e IL-1b. Em pacientes hígidos seu valor é < 3 mg/dl; quando elevada se relaciona diretamente com obesidade central, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e neuropsiquiátricas¹³. Nos pacientes portadores de psicose e depressão foram encontrados níveis elevados dessa proteína⁶. Em uma pesquisa, níveis anormais de PCR foram relacionados ao comprometimento da capacidade intelectual geral, da memória, atenção, habilidade de aprendizado e velocidade de processamento de informações, em portadores de esquizofrenia. Acredita-se que essas alterações ocorram devido à desintegração microestrutural no lobo frontal, aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica e aumento da atividade oxidativa¹⁴.

Uma metanálise, composta de 24 estudos randomizados, demonstrou níveis

séricos elevados de PCR em pacientes portadores de esquizofrenia em relação ao controle (tabela). Alguns desses estudos compararam um subgrupo, em uso de antipsicóticos, com outro subgrupo, sem mediação, e foi observado que aqueles pacientes livres de tratamento apresentam níveis mais elevados de PCR do que os medicados. Ao comparar os indivíduos em uso de medicação, quanto a classe do antipsicótico (típico vs atípico), demonstrou-se níveis muito elevados naqueles em uso de antipsicótico típico e moderadamente elevados naqueles em uso de medicação atípica. Além disso, estudos descrevem a relação intrínseca entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas psicóticos, principalmente positivos. Por último, outra metanálise reuniu 11 estudos nos quais o grupo controle e o grupo estudado estão pareados no quesito peso e IMC, e verificou-se que a PCR permaneceu mais elevada nos pacientes esquizofrênicos do que no grupo controle¹³.

Gráfico 1 - Níveis Séricos e Plasmáticos de PCR em Pessoas com Esquizofrenia e Controles Saudáveis.



Fonte: Fernandes B.S¹³

Um estudo, pragmático e randomizado, realizado na Noruega, cujo objetivo

principal era avaliar se os níveis séricos elevados de PCR na fase aguda da esquizofrenia iriam influenciar a capacidade cognitiva nas fases posteriores baseado na escala de síndrome positiva e negativa (PANSS). Os pacientes recrutados fizeram uso das medicações atípicas padrão do hospital. As medidas de PCR e cognição foram realizadas no início –T1 (fase aguda) e quatro semanas após –T2. A cognição ainda foi avaliada após três meses –T3 e seis meses T4. A pesquisa descreve que uma redução nos níveis de PCR de T1-T2 se relacionou diretamente com aumento da capacidade cognitiva global no intervalo T2-T4. Aqueles com maior redução da PCR também foram aqueles com melhor desempenho cognitivo. Assim como demonstrou que os níveis basais mais altos de PCR estavam relacionados aos desempenhos cognitivos basais mais baixos. Por fim, ajustou-se o grupo para síndrome metabólica, drogas ilícitas e tabagismo; nesse grupo a associação entre níveis basais de PCR e o desempenho cognitivo ficaram inalteradas¹⁴.

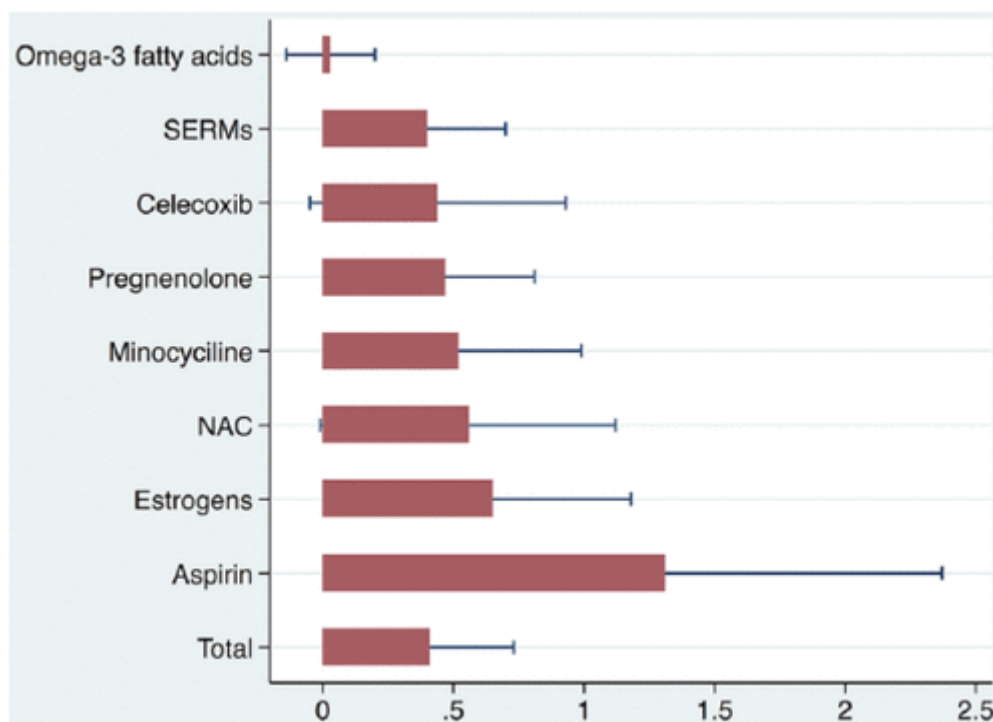
Outro fator que corrobora com a hipótese inflamatória da esquizofrenia é a ação antioxidante e anti-inflamatória dos antipsicóticos. Desde a década de 60 discute-se uma possível ação imunomoduladora das medicações antipsicóticas. Um estudo promovido por Sugino determinou que, ocorre supressão dos níveis de IL-6 e TNF- α e aumento de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, naqueles pacientes que fazem uso de antipsicóticos atípicos; contudo o haloperidol, fármaco típico, não produziu esses efeitos. Acredita-se que a risperidona promove ação inibitória significativa na produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias pela micróglia. É importante ressaltar que a inflamação também está associada com a baixa ação dos antipsicóticos⁵. Uma pesquisa demonstrou que pacientes, em quadros psicóticos agudos, não responsivos as medicações apresentavam níveis elevados de PCR e IL-6 quando comparados aqueles com resposta satisfatória a medicação. Além disso, os pacientes que continuaram a não responder adequadamente ao tratamento num período de 3 meses continuaram com os níveis dessas citocinas elevados quando comparadas com os respondedores⁶.

Com inúmeras evidências demonstrando o papel inflamatório exacerbado e suas consequências na psicopatologia da esquizofrenia, pesquisadores sugerem o uso de agentes anti-inflamatórios como adjuvantes no tratamento da esquizofrenia. Os medicamentos mais estudados incluem a aspirina (AAS), colexibe, N-acetilcisteína, minociclina, imunomoduladores e ácido graxo ômega três. Uma metanálise, composta de 57 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, avaliou a eficácia desses medicamentos baseando-se na pontuação total da escala de sintomas positivos e

negativos (PANSS) e outras escalas de cognição, efeito extrapiramidal, entre outras. Essa metanálise revelou a superioridade do uso adjuvante de agentes anti-inflamatórios na redução da PANSS com 95% de confiabilidade. O estudo foi dividido em subgrupos de cada medicação isolada¹⁵.

No subgrupo da aspirina com um total de 130 pacientes, demonstrou-se que seu uso adjuvante é mais eficaz do que a terapia antipsicótica isolada na melhora na PANSS; além disso, quando comparada aos outros subgrupos mostrou maior pontuação basal na PANSS, menor dose e menor tempo de tratamento. No subgrupo do celecoxibe, inibidor seletivo da enzima ciclooxygenase-2 (COX2), houve melhora significativa na escala PANSS após 5 semanas de uso, entretanto nenhuma vantagem foi encontrada após 8 semanas de tratamento. É importante lembrar que os inibidores da COX2 podem causar efeitos adversos cardiovasculares já presentes em pacientes psicóticos. O subgrupo dos ácidos graxos ômega 3, reguladores de processos inflamatórios, também não demonstrou melhora na PANSS apenas durante 16 semanas de tratamento. A N-acetilcisteína teve eficácia significativa na melhora geral dos sintomas, principalmente dos sintomas negativos. Por fim, a minociclina adjuvante foi mais eficaz para redução dos escores negativos na PANSS do que os positivos, contudo apresentou melhora significativa na cognição.¹⁵

Gráfico 2 - Efeitos de Agentes Anti-inflamatórios nas pontuações totais de PANSS



Fonte: Cho M.¹⁵

Uma segunda metanálise, composta de estudos clínicos randomizados, estudou

a eficácia do uso de colecoxibe, na dose de 400 mg/dia, adjuvante ao tratamento antipsicótico comparada a um grupo placebo na melhora dos sintomas psicóticos. Foi descrito superioridade do colecoxibe apenas nas fases iniciais e agudas da esquizofrenia. Não apresentando nenhum benefício adicional em longo prazo¹⁶. O estudo também reforça os possíveis efeitos cardiovasculares desses fármacos. Uma pesquisa conduzida por Chaudhry reforça a ação positiva da minociclina nos sintomas negativos e na cognição nos pacientes esquizofrênicos. Quanto aos imunomoduladores, um pequeno estudo usando um anticorpo monoclonal do receptor anti-IL-6 mostrou melhora importante na função cognitiva e memória desses pacientes. Por fim, outra metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia dos ácidos graxos ômega-3 adjuvantes não demonstrou eficácia na cognição, nos sintomas positivos ou negativos^{14,15}.

CONCLUSÃO

As hipóteses mais aceitas atualmente para explicar a fisiopatologia da esquizofrenia são baseadas em neurotransmissores monoamidas. Entretanto, levando-se em conta todos os aspectos abordados na discussão, é possível concluir que, de fato, há também um componente neuroimunológico e inflamatório na psicopatogênese desse distúrbio. Após o exposto, ficou claro que, em pacientes portadores de esquizofrenia, a via neuroinflamatória ativada associada ao aumento do estresse oxidativo e produção de metabólitos nocivos do triptofano (TRYCATs) podem causar prejuízos aos neurocircuitos, incluindo alteração da neurogênese, plasticidade neuronal, apoptose neuronal, entre outros; e assim justificar sua participação na doença. Dessa forma, uma melhor compreensão desses processos biológicos pode permitir, num futuro próximo, um novo rumo para o diagnóstico, tratamento e prognóstico da esquizofrenia.

Em virtude dos fatos discutidos, é possível concluir também que há um efeito anti-inflamatório e neuromodulador nos antipsicóticos atípicos, fato não observado nos típicos. Além disso, sugere-se uma relação inversa entre os níveis de PCR e a resposta ao tratamento antipsicótico.

Por último conclui-se que o uso de agentes anti-inflamatórios adjuvantes a medicação antipsicótica pode levar a melhora tanto dos sintomas psicóticos como da cognição. Apesar de todos os benefícios apresentados, ainda há muita divergência na literatura sobre os reais benefícios no uso desses agentes. Assim como também são necessários mais estudos com enfoque nos marcadores sorológicos de inflamação nos pacientes esquizofrênicos e suas possíveis correlações com a patologia.

REFERENCIAS

1. Silva RC. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol. USP.* 2006. Vol.1, No. 4: 263-285.
2. Ramos MC, Hübner CK. Esquizofrenia. *Rev. Fac. Ciênc. Med. Sorocaba.* 2004. V.6, n.1: 1-4.
3. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013.
4. Tenório F. Psicose e esquizofrenia: Efeitos das mudanças nas classificações psiquiátricas sobre a abordagem clínica e teórica das doenças mentais. *História, ciência, saúde – Manguinhos.* 2016. Vol. 23, No. 4: 941-963.
5. Aguiar CC, Alves CD, Rodrigues FA, Barros FW, Sousa FC, Vasconcelos SM, et al. Esquizofrenia: Uma doença inflamatória? *J. Bras. Psiquiatr.* 2010. 59(1): 52-57.
6. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: Important facts. *Psychol Med.* 2017; 47(13): 2229-2237.
7. Trovao N, Prata J, VonDoerflinger, Santos S, Barbosa M, Coelho R. Peripheral biomarkers for first-episode psychosis- Opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of Schizophrenia. *Psychiatry investig.* 2019. Mar; 16(3): 177-184
8. Sousa DF. Neuroinflamação e esquizofrenia: Avaliação de parâmetros astrogiais in vitro e in vivo. Porto Alegre. Tese [doutorado em bioquímica] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012
9. Steiner J, Bernstein HG, Bogerts B, Gonçalves CA. Os possíveis papéis da S100B na esquizofrenia. *Rev. psiquiatr. Clin.* 2013. Vol.40, No1: 35-40
10. Al-Hakeim H, Almulla A, Maes M. The Neuro-Immune Fingerprint of Major Neuro-Cognitive Psychosis or Deficit Schizophrenia: A Supervised Machine Learning Study. *Preprints* 2019.
11. Kanchanatawan B, Sriswasdi S, Maes M. Supervised machine learning to decipher the complex associations between neuro-immune biomarkers and quality of life in schizophrenia. *Metab. Brain Dis.* 2019. 34(1): 267-282.
12. Carvalho MS, Mas CD, Nunes DF, Yonamine CM, Hayashi MA. Metabolismo do triptofano em transtornos mentais: um enfoque na esquizofrenia. *Rev. de Ciênc. Da Saúde.* 2017. 44-56.
13. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd S, Dean OM, Nardin P, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry.* 2016. 21(4): 554-564.
14. Fathian F, Løberg EM, Gjestad R, Steen VM, Kroken RA, Jørgensen HA, Johnsen E. Associations between C-reactive protein levels and cognition during the first 6 months after acute psychosis. *Acta Neuropsychiatr.* 2019. 31(1): 36-45.
15. Cho M, Lee TY, Kwak YB, Yoon YB, Kim M, Kwon JS. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2019. 53(8); 742–759.
16. Zheng W, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Müller N, Ning YP, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. of Psychiatric Research.* 2017. V.92; 139-146.

REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA NO PACIENTE HIPOGONÁDICO

TESTOSTERONE REPLACEMENT IN HIPOGONADIC MALE PATIENTS

Nelson R. F. Laranjeira¹; Mario C. A. Perez²; Erika Naliato³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Aterosclerose, hipogonadismo, síndrome metabólica, testosterona.
Keywords: Atherosclerosis, hypogonadism, metabolic syndrome, testosterone.

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares, atualmente a principal causa de morte no Brasil, estão associadas a comorbidades como Diabetes *Mellitus* e síndrome metabólica, condições que são comumente encontradas em pacientes com hipogonadismo masculino. Faz-se, contudo, necessário um maior entendimento sobre as possíveis consequências cardiovasculares da terapia crônica de reposição de testosterona. **Objetivos:** Com este trabalho de conclusão de curso o que se pretende é realizar uma revisão bibliográfica sobre os possíveis efeitos cardiovasculares da reposição crônica de testosterona em pacientes com hipogonadismo. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica no site de busca Google Acadêmico e em bibliotecas virtuais, como SciELO e PubMed, sendo selecionados 39 artigos que compuseram a presente revisão da literatura. **Resultado:** A manutenção de níveis fisiológicos de testosterona, mostrou-se benéfico para o tônus vascular coronariano, por alcançar-se uma melhora no perfil inflamatório e prevenir eventos cardiovasculares. Por outro lado, o uso abusivo de testosterona pode levar ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. **Conclusão:** Assim, destacados os possíveis efeitos positivos da manutenção de níveis adequados de testosterona e os negativos do uso suprafisiológico, a terapia de reposição de testosterona, mostrou-se uma opção interessante para homens com baixos níveis do hormônio. Dessa forma, novos estudos devem ser realizados para que o benefício da terapia de reposição de testosterona em homens com hipogonadismo seja mais bem compreendido.

ABSTRACT

Introduction: Currently the leading cause of death in Brazil, cardiovascular diseases are

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

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

³ Mestre e doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

associated with comorbidities such as diabetes mellitus and metabolic syndrome, conditions commonly found in patients with male hypogonadism, a situation in which hormone replacement therapy with testosterone appears to be associated with better quality of life of treated patients. However, a greater understanding of the possible cardiovascular consequences of chronic testosterone replacement therapy is needed.

Objectives: The aim of this paper is to carry out a bibliographic review on the possible cardiovascular effects of chronic testosterone replacement in patients with hypogonadism. **Methods:** A literature review was carried out on the Google Scholar search site and in virtual libraries, such as SciELO and PubMed. Thirty-nine articles were selected and composed the present bibliographic review. **Results:** Although hormone replacement with testosterone is generally beneficial for patients with cardiovascular diseases and hypogonadism, the use of supra-physiological dosages is related to the occurrence of some worrying adverse effects, such as changes in the lipid profile. **Conclusion:** Therefore, we wait for new studies that can demonstrate a clearer association between low plasma testosterone levels and the occurrence of cardiovascular diseases in men, sustaining the benefit of testosterone replacement therapy in hypogonadic patients.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que as doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 20% dos óbitos em pessoas acima de 30 anos no Brasil, o que as coloca na liderança nas estatísticas sobre as principais causas de morte da população brasileira. Dados do Ministério da Saúde indicam que, no ano de 2009, houve 962.931 mortes em indivíduos com mais de 30 anos, sendo a doença isquêmica do coração responsável por 95.449 mortes, as doenças cerebrovasculares por 97.860 mortes e as causas cardiovasculares relacionadas à aterosclerose responsáveis por 193.309 mortes.¹ Um estudo de 2015 mostrou que no Brasil, apenas quatro doenças - hipertensão arterial, infarto do miocárdio, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca - totalizaram custo financeiro estimado em 56,2 bilhões de reais no ano da publicação e as doenças cardiovasculares são responsáveis por metade das mortes por doenças não transmissíveis o que representa pouco mais de 17 milhões de óbitos por ano no mundo.²

Diversos estudos demonstram um efeito antiaterogênico da testosterona associado a melhora no perfil inflamatório e lipídico.³ Nesse contexto, e sabendo que a prevalência do hipogonadismo masculino aumenta consideravelmente com a idade e que essa condição é acompanhada de diversas comorbidades como Diabetes e a

síndrome metabólica, fatores sabidamente de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, faz-se necessário um maior entendimento sobre as possíveis consequências cardiovasculares da terapia de reposição crônica de testosterona.⁴

OBJETIVO

O objetivo geral do presente estudo é retirar uma revisão bibliográfica acerca dos possíveis efeitos cardiovasculares da terapia de reposição crônica de testosterona pelo paciente com hipogonadismo.

MÉTODOS

O trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre o tema supracitado. O material para revisão da literatura foi selecionado a partir de pesquisa no site de busca Google Acadêmico e nas bibliotecas virtuais SciELO e PubMed. Foram utilizados na pesquisa os seguintes descritores: aterosclerose, hipogonadismo, reposição de testosterona, síndrome metabólica, testosterona, vasodilatação. Como filtro, foi utilizado o ano da publicação, sendo selecionados apenas artigos publicados desde 1999, o que resultou na seleção de 39 artigos.

CONTEXTUALIZAÇÃO

Define-se hipogonadismo masculino como uma síndrome decorrente da insuficiente produção testicular de testosterona, o que afeta a função de diversos órgãos e sistemas, podendo resultar em transtornos como disfunção sexual, osteoporose e perda de massa muscular, mas também aumentar o risco de depressão, artrite reumatoide, Diabetes Mellitus e síndrome metabólica.^{5,6}

Existem basicamente duas formas de hipogonadismo masculino: primário, causado pela insuficiência testicular, e o secundário, causado por disfunções hipotalâmicas e/ou hipofisárias.^{7,8} O hipogonadismo primário pode resultar de lesão testicular, tumor ou infecção local, defeitos genéticos que afetam o desenvolvimento testicular (por exemplo, síndrome de Klinefelter), bem como quimioterapia, tratamento com radiação, ou abuso de álcool. Pode se manifestar após os 50 anos, numa apresentação que remete ao hipogonadismo primário apresentando por mulheres no climatério, condição conhecida como andropausa. Por outro lado, o hipogonadismo secundário pode ser causado por várias condições, incluindo distúrbios ou lesões hipotalâmicas e hipofisárias, hiperprolactinemia e síndrome de Kallmann - que causa deficiência do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH). Certos medicamentos e doenças também podem afetar o eixo hipotalâmico-hipofisário, resultando em

hipogonadismo.^{9,10}

Sabe-se que a testosterona é um hormônio esteroide anabólico – estimula o crescimento de tecidos – e androgênico – provoca o desenvolvimento de características sexuais masculinas –, produzido principalmente nos testículos, mais precisamente nas células de Leydig. A quantidade e a atividade dessas células são controladas pelas gonadotropinas hipofisárias, o hormônio luteinizante (LH) e pelo hormônio folículo estimulante (FSH). Já a quantidade de testosterona produzida pelas células de Leydig é estimulada essencialmente pelo LH, sendo a quantidade de testosterona endógena regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Em um homem que não apresenta hipogonadismo, quando os níveis de testosterona estão baixos, há um maior estímulo para a ação do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), que é liberado pelo hipotálamo e, por sua vez, estimula a hipófise a liberar FSH e LH. Estes dois últimos hormônios estimulam o testículo a sintetizar a testosterona.⁷ O processo de biossíntese da testosterona se inicia pela clivagem da cadeia lateral do colesterol, pela enzima mitocondrial do citocromo p450, CYP11A. Dessa forma, o colesterol perde seis átomos de carbono, produzindo a pregnenolona. Posteriormente, com a remoção de dois outros átomos de carbono por ação da enzima CYP17A, presente no retículo endoplasmático, são produzidas algumas variantes de esteroides. Com a oxidação de um desses grupos aparece a androstenediona, que origina a testosterona a partir de processos de redução.¹¹

Sabe-se que a prevalência de hipogonadismo aumenta com o envelhecimento. O que se observa é uma queda de 1,6% ao ano dos níveis séricos de testosterona, com uma diminuição de 2% a 3% da testosterona biodisponível e aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHGB) entre os 40 e 69 anos de idade. Esse processo de hipogonadismo associado ao envelhecimento é o que se define como andropausa ou hipogonadismo masculino tardio.^{4,12}

O diagnóstico do hipogonadismo masculino é feito levando-se em consideração a presença de sintomas clínicos compatíveis associada a um baixo nível sérico de testosterona. É importante assinalar que a sintomatologia é muito inespecífica e, além disso, existem homens que apresentam níveis séricos de testosterona baixos sem clínica sugestiva de hipogonadismo. Os valores séricos de testosterona que corroboram para o diagnóstico variam de acordo com a entidade consultada. Nesse sentido, a *Endocrine Society* sugere que o diagnóstico deve ser estabelecido se for detectado um valor inferior a 300ng/dL, enquanto a American Association of Clinical Endocrinologists propõe um

valor inferior a 200ng/ dL e a European Academy of Andrology coloca como ponto de corte um valor inferior a 230ng/ dL.⁷

Quanto à clínica do hipogonadismo, destacam-se os seguintes sinais e sintomas: redução da libido, disfunção erétil, alterações de humor, diminuição do volume testicular, perda de pelos axilares e genitais, redução na quantidade de espermatozoides, fadiga, perda de massa muscular e diminuição da capacidade física e laboral.^{7,8,13,14}

Segundo a Endocrine Society, o tratamento do hipogonadismo masculino é realizado com o objetivo de se atingirem níveis séricos de testosterona na faixa entre 400 e 700ng/dL.⁸ Vale ressaltar que não é recomendada a utilização de drogas com o objetivo de se atingir níveis séricos acima dos fisiológicos, pois o risco da ocorrência de efeitos colaterais seria aumentado.¹⁵

Sabe-se que, em pacientes com hipogonadismo secundário, a estimulação hormonal com a Gonadotrofina Coriônica humana (HCG) e FSH ou GnRH pode restabelecer a produção de testosterona. Porém, em geral, o tratamento do hipogonadismo consiste mesmo na terapia de reposição de testosterona. No Brasil, existem três apresentações de ésteres de testosterona disponíveis para administração por via intramuscular; são eles: cipionato de testosterona, undecilato de testosterona e uma apresentação conjugada de 4 ésteres de testosterona (propionato de testosterona, fempionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona) com diferentes meias vidas. Além disso, existem apresentações tópicas de testosterona em gel ou adesivo.^{16,17}

É importante frisar que as formulações de testosterona apresentam vantagens e desvantagens. As apresentações orais não são recomendadas por serem potencialmente hepatotóxicas como a 17- α -metil testosterona ou por apresentarem muitas oscilações nos níveis séricos de testosterona como o undecanoato de testosterona oral. As formulações esterificadas de aplicação intramuscular como o enantato de testosterona e o cipionato de testosterona apresentam como principal desvantagem o pico elevado – maior que os fisiológicos - de testosterona nos dias subsequentes a administração e uma diminuição importante ou vale dos níveis séricos quando se aproxima a nova aplicação, durante o pico ocorre maior conversão de testosterona em dihidrotestosterona (DHT)), que é associada a alguns efeitos colaterais como a queda de cabelo e a hiperplasia prostática, o pico de testosterona também está associado em alguns casos ao desenvolvimento de policitemia e consequente risco de eventos vasculares indesejáveis como o acidente vascular cerebral e o infarto agudo do

miocárdio. A formulação injetável oleosa de ação prolongada, caso do undecanoato de testosterona tem como vantagem a manutenção de níveis fisiológicos de testosterona, sem vale e os intervalos – 10 a 14 semanas - entre as administrações e como desvantagem o volume de 4 ml para aplicação intramuscular. A testosterona em gel a 1% tem como vantagem a fácil administração e desvantagens a potencial transferência para parceiros ou crianças pelo contato com a pele, levando à virilização dos mesmos, além disso, alguns pacientes apresentam moderado aumento dos níveis de dihidrotestosterona (DHT). A apresentação transdérmica e em adesivo costumam causar irritação na pele.^{7,8,14,16}

A terapia de reposição de testosterona é bem tolerada pela maioria dos pacientes. Contudo, alguns efeitos colaterais podem surgir, complicando a adesão ao tratamento; entre eles, destacam-se aumento do hematócrito, retenção de fluídos, ginecomastia, acne, exacerbação da apneia do sono e infertilidade, esta última reversível na maioria dos casos.^{8,17} Por outro lado, a terapia de reposição de testosterona está contraindicada em algumas situações, como história de câncer de mama masculino, câncer de próstata e alergia aos excipientes associados às formulações utilizadas na reposição. Além disso, existem casos em que a terapia de reposição de testosterona pode ser realizada, porém com precauções: pacientes com hiperplasia benigna da próstata, com edema associado a doenças cardíacas e renais, ginecomastia prévia, atrofia testicular, eritrocitose e apneia do sono.^{8,13}

Para se entender melhor a etiopatogenia das doenças cardiovasculares e seus profundos impactos epidemiológicos, se faz necessário o entendimento do processo da aterosclerose. Este processo surge como uma resposta inflamatória do endotélio vascular – vigente principalmente na camada íntima de artérias de médio e grande calibres – a insultos como dislipidemia, hipertensão arterial, processos infecciosos e tabagismo. Em razão da disfunção endotelial provocada, são localmente sintetizadas moléculas de adesão leucocitária – responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a intimidade da parede arterial – e ocorre um aumento da permeabilidade endotelial às lipoproteínas plasmáticas. Partículas de LDL-colesterol localmente retidas se oxidam e passam a expor neoepitopos, tornando-as imunogênicas; nesse processo, a deposição de LDL é diretamente proporcional à sua concentração no plasma. Monócitos são atraídos por proteínas quimiotáticas para o espaço endotelial, aí se diferenciando em macrófagos, passando então a captar as moléculas de LDL oxidadas. Quando os macrófagos ficam repletos de LDL oxidado, são chamados de células espumosas, o

principal componente celular das estrias gordurosas.^{19,20}

Os macrófagos são os principais agentes relacionados à progressão da placa aterosclerótica, pois secretam citocinas, que aumentam o processo inflamatório local, e enzimas proteolíticas, capazes de degradar colágeno, fenômeno em grande parte implicado na desestabilização das placas e desenvolvimento de quadros vasculares trombóticos oclusivos. Os linfócitos T, embora em menor número que os macrófagos no interior da placa de ateroma, também são elementos celulares importantes na aterogênese; essas células podem se diferenciar e produzir citocinas que modulam o processo inflamatório. Além disso, células musculares lisas, ao migrarem para a camada íntima, estimuladas por mediadores inflamatórios, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, mas também matriz extracelular, que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica.^{19,20,21}

De um modo geral, as placas ateroscleróticas estáveis caracterizam-se por possuir um predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, tendo escassas células inflamatórias e núcleo lipídico e necrótico de proporções menores. Já as placas instáveis, apresentam maior atividade inflamatória, principalmente nas bordas laterais, com destacada atividade proteolítica, núcleo lipídico e necrótico, além de exibir uma capa fibrótica tênue. Com a rotura desta capa, é exposto material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo, fisiopatologia básica dos eventos vasculares agudos potencialmente fatais (eventos coronarianos, cerebrovasculares, por exemplo).^{19,20,21}

DISCUSSÃO

Considerando a relação entre a terapia de reposição hormonal com testosterona e o risco de eventos cardiovasculares, um estudo realizado por Bobjer *et al.* analisou a relação entre baixos níveis séricos de testosterona e o perfil inflamatório de homens jovens. Foram selecionados participantes de um estudo que já estava ocorrendo sobre infertilidade masculina, tendo os participantes uma média de idade de 37 anos. Foi demonstrado nesse estudo que, em homens jovens, sem patologias prévias, uma concentração baixa de testosterona está associada a níveis elevados de marcadores inflamatórios.²²

Alguns estudos demonstram que o efeito antiaterogênico da testosterona está associado a melhora no perfil inflamatório e lipídico de pacientes portadores de doença arterial coronariana. Outros estudos sugerem que tal efeito positivo nesse grupo de pacientes deriva da conversão da testosterona em estrogênio, pela ação da enzima

aromatase.³ Esses efeitos benéficos são corroborados por pesquisas que demonstram uma melhora no perfil inflamatório de pacientes com doenças cardiovasculares durante a reposição de testosterona, com diminuição da produção de marcadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6 e proteína C reativa, e aumento da expressão de marcadores anti-inflamatórios, tal como a interleucina-10.²³

Além dos fenômenos anteriormente descritos, foi observada uma ação benéfica da testosterona sobre o tônus vascular coronário em pacientes com doença arterial coronariana.²⁴ Um estudo envolvendo 28.015 homens mostrou que a redução nas concentrações plasmáticas de testosterona está associada ao aumento do risco de morte por causas cardiovasculares.²⁵ Além disso, já está documentado que a diminuição da concentração plasmática de testosterona está relacionada com uma maior espessura da camada íntima da artéria carótida em indivíduos idosos.²⁶

Assim, é importante salientar que alguns estudos vêm demonstrando um possível efeito protetor da testosterona sobre o sistema vascular, envolvendo um possível efeito vasodilatador deste hormônio, inclusive com importante papel na regulação do tônus coronariano. Um desses estudos, desenvolvido por Yu *et al*, consistiu na administração de testosterona em células endoteliais da artéria aorta, em meio propício para preservação. Foi observado que concentrações de testosterona em níveis fisiológicos proporcionavam um aumento rápido na produção local de óxido nítrico e, conseqüentemente, vasodilatação.²⁷

A interrelação entre a temática central deste trabalho e a síndrome metabólica merece também uma atenção especial, pois essa condição se encontra associada a um risco duas vezes maior de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e a um aumento da mortalidade geral e vascular em 1,5 e 2 vezes, respectivamente. Esta síndrome se caracteriza pela presença de dislipidemia, com lipoproteína de alta densidade (HDL) reduzida e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos elevados, hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia/resistência insulínica e obesidade central.²⁸

Em 2006, Kupelian *et al* fez uma análise em que observou a presença de uma relação entre o aparecimento da síndrome metabólica e o nível plasmático de testosterona em homens. Esse estudo demonstrou que baixos níveis de SHBG, assim como baixos níveis plasmáticos de testosterona ou mesmo a presença de franco hipogonadismo clínico, estão associados a um maior risco de desenvolvimento da síndrome metabólica em homens de meia-idade. A conclusão desse trabalho foi, então,

que a detecção precoce de baixos níveis de testosterona e a consequente instituição de terapia de reposição hormonal podem impedir o desenvolvimento da síndrome metabólica e, conseqüentemente, conduzir à redução do risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.²⁹

Sabe-se, também, que existe uma relação inversa entre a severidade da doença arterial coronariana e as concentrações plasmáticas de testosterona.³⁰ Nesse sentido, um estudo demonstrou que quanto maior o número de artérias coronarianas acometidas, menor a concentração plasmática de testosterona.³¹ Além disso, um estudo transversal que comparou pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana com indivíduos da mesma idade sem comorbidades revelou que, nos primeiros, as concentrações plasmáticas de testosterona total e testosterona livre mostravam-se reduzidas, enquanto as concentrações plasmáticas de LH e FSH estavam aumentadas. Esses dados sugerem que em pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana ocorre uma supressão na secreção de hormônios androgênicos, com flagrante hipogonadismo primário, sendo a redução das concentrações plasmáticas de testosterona decorrente de baixa produção gonadal, com consequente aumento compensatório na secreção dos hormônios LH e FSH.³⁰ Adicionalmente, alguns trabalhos mostram uma forte relação entre redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diminuição das concentrações plasmáticas de testosterona em pacientes com insuficiência cardíaca.³²

Observa-se ainda a existência de uma clara associação entre a instituição de terapia de privação androgênica e o aumento do risco cardiovascular. Estudos com pacientes que evoluíram com hipogonadismo secundário por privação androgênica para tratamento de câncer de próstata – já que o tecido prostático é alvo de ação dos andrógenos – concluíram haver um aumento no risco cardiovascular. Nesse sentido, um estudo observacional feito com 37.443 homens tratados com agonistas de GnRH exemplifica essa associação.³³

Em termos dos efeitos sobre o risco cardiovascular da terapia de reposição com testosterona, uma coorte com 306 homens foi acompanhada por um período de três anos, ao longo do qual se administrou 7,5g de testosterona em gel. Observou-se um aumento das concentrações séricas de testosterona, não havendo relação com alterações sugestivas de dano cardiovascular, como aumento da espessura da camada íntima da artéria carótida ou do escore de cálcio, mesmo estão presentes nos indivíduos acompanhados algumas comorbidades, como Diabetes Mellitus, doença arterial

coronariana e obesidade.³⁴

Por outro lado, verifica-se que a administração de testosterona em níveis suprafisiológicos pode aumentar o risco cardiovascular, em razão do aumento provocado na pressão arterial sistêmica, indução de hipertrofia ventricular esquerda, aumento da resistência vascular periférica e indução de dislipidemia. Pode ocasionar também alterações no sistema nervoso parassimpático, com redução da frequência cardíaca de recuperação após teste de esforço. Sabe-se que o uso abusivo dessa substância por atletas de alto desempenho é feito com o intuito de acelerar o processo de aquisição de hipertrofia muscular, ganho de massa e força muscular e melhora do desempenho esportivo. Além disso, algumas pessoas utilizam doses elevadas de testosterona com o objetivo de obter uma melhora na composição corporal, à procura de supostos ganhos estéticos.³⁵

É importante frisar que um estudo mostrou que cerca de 25% dos usuários de doses abusivas de esteroides anabolizantes apresentam doença arterial coronariana.³⁶ Esse mesmo estudo mostra que o uso abusivo desses hormônios leva a dislipidemia, com diminuição da concentração plasmática de colesterol HDL e aumento da concentração do colesterol LDL. Além disso, a capacidade das partículas HDL em realizar o transporte reverso do colesterol fica comprometida, em razão da diminuição de sua concentração.³⁵ Além disso, pode ser observado no grupo de pacientes que faz uso abusivo de esteroides anabolizantes um quadro muito parecido com a insuficiência cardíaca, seja com fração de ejeção (FE) reduzida ou preservada. Esse quadro decorre do aumento da espessura da parede ventricular esquerda, com subsequente comprometimento da função sistólica do VE (FE reduzida) ou simples comprometimento da função diastólica ventricular, sem alteração na fração de ejeção (FE preservada).^{37,38}

Nesse contexto, um estudo documentou um aumento na deposição de colágeno no tecido cardíaco de ratos submetidos a doses elevadas de hormônios androgênicos. Esse estudo também demonstrou que a administração de losartana, um medicamento da classe dos antagonistas dos receptores da angiotensina, reduziu a formação do tecido fibroso. Dessa forma, deve-se supor que o mecanismo relacionado com aumento do depósito de tecido fibrótico nos pacientes em uso de doses exacerbadas de androgênios é a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O aumento da atividade desse sistema, além de uma possível perda de sensibilidade barorreflexa, podem explicar a elevação da pressão arterial nesse grupo de pacientes.³⁹

Sendo assim, o aumento da concentração plasmática da testosterona,

almejando-se um valor dentro do intervalo de normalidade, mostrou-se benéfico para o tônus vascular coronariano, para alcançar-se uma melhora no perfil inflamatório e para a prevenção da síndrome metabólica e, conseqüentemente, de eventos cardiovasculares. A reposição de testosterona também se mostra segura para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana.

Por outro lado, diante dos estudos realizados com usuários de testosterona em níveis supra fisiológicos, ficam evidentes as possíveis complicações cardiovasculares decorrentes de doses excessivas do hormônio, já que o abuso dessa substância está relacionado com o aumento da pressão arterial sistêmica e agravamento ou instalação de dislipidemia. Assim, o uso abusivo de testosterona pode levar ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares em jovens.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No estágio atual do conhecimento, em que as doenças cardiovasculares representam as principais causas de óbito no país e que se reconhece que o quadro de hipogonadismo é acompanhado de diversas comorbidades, como Diabetes *Mellitus* e síndrome metabólica, fatores sabidamente de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, revela-se extremamente relevante um sólido embasamento acerca da hipótese da existência de um possível efeito protetor sobre o sistema cardiovascular da manutenção de níveis fisiológicos adequados de testosterona no homem. Nesse sentido, destacados os possíveis efeitos benéficos da terapia de reposição de testosterona, essa modalidade terapêutica mostrou-se uma opção interessante para homens com baixos níveis do hormônio.

Dessa forma, para que a análise da eficácia da estratégia terapêutica de reposição crônica de testosterona para redução do risco cardiovascular se torne mais sólida e conclusiva, se faz necessário o desenvolvimento de novas pesquisas que possam demonstrar uma associação mais evidente entre a presença de níveis plasmáticos baixos de testosterona e a ocorrência de doenças cardiovasculares em homens. Se assim ocorrer, o benefício da terapia de reposição de testosterona em homens com hipogonadismo será ainda mais sustentado.

REFERÊNCIA

1. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
2. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, et al. Low

testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res.* 2007;19(2):176-82.

3. Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, Vitale C, Patrizi R, Volterrani M, et al. Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2010;142(1):50-5.

4. Nardi AM, Costa E, Nardi AC, Nardozza A, Facio Júnior FN, de Faria GE et al: Hipogonadismo masculino tardio ou DAEM: diagnóstico. In: Nardi AC et al (ed.), Diretrizes urologia AMB. Rio de Janeiro, SBU - Sociedade Brasileira de Urologia, 2014;

5. Wiechers CD. 2017. «Patologías endocrinas más frecuentes en el adulto mayor». *Revista de la Facultad de Medicina (México)* 60 (4): 45-57.

6. Rohden F. 2011. “O homem é mesmo a sua testosterona: promoção da andropausa e representações sobre sexualidade e envelhecimento no cenário brasileiro”. *Horizontes Antropológicos*. Vol. 35, nº 17, p. 161-196.

7. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010;64(6):682-96.

8. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1995-2010

9. Seftel A. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int J Impot Res* 2006; 18: 223– 8.

10. Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 333– 48.

11. Rocha M, Aguiar F, Ramos H . O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2014, 98-105

12. Araujo A, O'Donnell A, Brambilla B, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4241-7.

13. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male.* 2009;12(1):5-12.

14. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med.* 2011;8(3):639-54; quiz 655.

15. Aaronson AJ, Morrissey RP, Nguyen CT, Willix R, Schwarz ER. Update on the safety of testosterone therapy in cardiac disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(5):697-704.

16. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de ronde W. Diretrizes para o hipogonadismo masculino. *European Association of Urology*; 2012. p.16

17. Hohl A, Marques MOT, Coral MHC, Walz R. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(8):989–95.

18. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2560-75.

19. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*.2013;101(4 supl.1):1-36.

20. Schoen FJ, Mitchell RN. The heart. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, editors. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2007. p343-52.

21. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calo LA. The role of oxidized lowdensity lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:714653.

22. Bobjer J, Katrinaki M, Tsatsanis C, Lundberg Giwercman Y, Giwercman A. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61466.

23. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: The double-blinded placebo-controlled moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(5):602-12.

24. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999;100(16):1690-96.

25. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007-19.

26. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation*. 2004;109(17):2074-9.

27. Yu J, Akishita M, Eto M, Ogawa S, Son BK, Kato S, et al. Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: role of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway. *Endocrinology*. 2010;151(4):1822-8.

28. Pinho PMD. et al. Síndrome metabólica e sua relação com escores de risco cardiovascular em adultos com doenças crônicas não transmissíveis. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd*, v. 12, n. 1, 2014. ISSN 1679-1010.

29. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):843-50.

30. Lai J, Ge Y, Shao Y, Xuan T, Xia S, Li M. Low serum testosterone level was associated with extensive coronary artery calcification in elderly male patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2015;26(5):437-41.

31. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res*. 2007;19(2):176-82.

32. Santos MR, Sayegh AL, Groehs RV, Fonseca G, Trombetta IC, Barretto AC, et al, Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):256-64.

33. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with

prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(1):39-46.

34. Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(6):570-81.

35. dos Santos MR, Dias RG, Laterza MC, Rondon MU, Braga AM, de Moraes Moreau RL, et al. Impaired post exercise heart rate recovery in anabolic steroid users. Int J Sports Med. 2013;34(10):931-5.

36. Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, Fonseca GWPD, Sayegh ALC, Lima TP, et al. Diminished cholesterol efflux mediated by hdl and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users. Atherosclerosis. 2019; 283:100-5.

37. Nottin S, Nguyen LD, Terbah M, Obert P. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue doppler imaging. Am J Cardiol. 2006;97(6):912-5.

38. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Picard MH, Hutter AM, et al. Long-term anabolic-androgenic steroid use is associated with left ventricular dysfunction. Circ Heart Fail. 2010;3(4):472-76.

39. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293(6):H3575-83.

DABIGATRANA NA FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR

DABIGATRAN IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Leonardo M. Ramosa¹; Mario C. A. Perez²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: fibrilação atrial; dabigatrana; anticoagulantes; cumarínicos; rivaroxabana; varfarina; acidente vascular cerebral; tempo de sangramento.

Keywords: atrial fibrillation; dabigatran; anticoagulants; coumarins; rivaroxaban; warfarin; stroke; bleeding time.

RESUMO

Introdução: A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, tendo como sua complicação mais temida o acidente vascular encefálico isquêmico cardioembólico, principalmente quando a condição se encontra associada a outros fatores de risco. A observação desses fatores de risco permitiu a criação de escores que identificam os pacientes com indicação de terapia anticoagulante. Para essa indicação, novos anticoagulantes orais (NOACs) como a dabigatrana vem sendo testados em ensaios clínicos e metanálises. **Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica narrativa sobre o uso da dabigatrana para a prevenção de eventos tromboembólicos na fibrilação atrial não valvar, considerando sua eficácia, segurança e outros aspectos gerais relativos ao seu uso. **Métodos:** Para realizar esta revisão bibliográfica, foram consultadas as bases de dados SciELO e PubMed, utilizando os descritores fibrilação atrial, dabigatrana, anticoagulantes, cumarínicos, rivaroxabana, varfarina, acidente vascular cerebral e tempo de sangramento. Foram selecionados 11 artigos em inglês e 2 em português. Foram analisados também os textos das Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial, da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo sobre situações especiais com relação a anticoagulantes orais, e um relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) sobre a incorporação do dabigatrana e do idarucizumabi no SUS. **Resultados e Discussão:** A dabigatrana foi testada no ensaio clínico RE-LY em relação à varfarina, tendo se mostrado superior para a prevenção de efeitos tromboembólicos na dosagem de 150mg e não inferior com 110 mg (ambos esquemas com duas doses diárias). Já para o desfecho de segurança, a dabigatrana mostrou superioridade com as duas doses. A

¹ Graduando em medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO leonardo__macedo@hotmail.com

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

partir desse estudo, houve um aumento expressivo do uso desse fármaco na prática clínica, tendo surgido muitos novos trabalhos na área, a grande maioria reafirmando os resultados encontrados no trabalho original. Não há, contudo, ensaios clínicos que comparem os efeitos diretos dos NOACs sobre a incidência de complicações tromboembólicas na FA, sendo as evidências acumuladas derivadas de observações indiretas. Entretanto, sua maior eficácia e segurança, menor potencial de interação medicamentosa e alimentar, além do fato de serem utilizados em doses fixas e não necessitarem de exames laboratoriais de controle, colocam os NOACs como primeira opção no tratamento da condição. **Considerações Finais:** É indiscutível que os NOACs representaram uma revolução na profilaxia de eventos tromboembólicos na FA, sendo seu uso cada vez mais difundido na prática clínica. Há que se ressaltar, contudo, que uma grande barreira à sua ampla utilização é o fato de os fármacos dessa classe não serem acessíveis a muitas pessoas, devido ao seu elevado custo.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in clinical practice. Its most feared complication is cardioembolic ischemic stroke, condition especially common when the problem is associated with other risk factors. Observation of the impacts of such risk factors allowed the creation of scores that identify patients with indication for chronic anticoagulant therapy. New oral anticoagulants (NOACs) such as dabigatran have been tested in clinical trials and meta-analyzes for such purpose. **Objectives:** To perform a narrative review on the use of dabigatran for the prevention of thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation, considering its efficiency, safety, and other general aspects related to its use. **Methods:** To perform this literature review, the databases SciELO and PubMed were searched, using the keywords atrial fibrillation, dabigatran, anticoagulants, coumarins, rivaroxaban, warfarin, stroke, and bleeding time. We selected 11 articles in English and 2 in Portuguese. Also analyzed were the text known as Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial, published in the journal Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo regarding special situations related to oral anticoagulants, and a report of the National Commission for the Incorporation of Technologies in Brazil (CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias) about the incorporation of dabigatran and idarucizumab in the Brazilian Public Health System (SUS). **Results and Discussion:** Dabigatran was compared with warfarin in the clinical trial RE-LY, showing superiority in preventing thromboembolic events at 150 mg twice daily doses and non-inferiority at 110 mg twice daily doses. For the safety endpoint,

dabigatran showed superiority to both drugs. Since such study, there has been a significant increase in clinical use of this drug. Also, many new studies on the subject have emerged, the vast majority reaffirming the results found in the first study. Since there are no clinical trials comparing the direct effects of NOACs on the incidence of thromboembolic complications in AF, the accumulated evidence is derived from indirect observations. However, their greater efficacy and safety, their lower potential for drug and food interactions, their usage in fixed doses, and the fact that they do not require monitoring lab tests, make NOACs the first option in the treatment of the condition.

Conclusion: It is undisputed that NOACs represent a revolution in the prophylaxis of thromboembolic events in AF. In fact, their use is increasingly widespread in clinical practice. It should be noted, however, that a major barrier to their widespread use is that such drugs are not accessible to many people because of their higher costs.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na prática clínica (1). Ocorre por alterações no tecido atrial geradoras de anormalidades eletrofisiológicas que promovem alterações na formação e na propagação do impulso elétrico, levando a um ritmo cardíaco rápido e irregular. Os pacientes acometidos apresentam sintomas como palpitações, dispneia e tontura, mas a condição também pode se apresentar de maneira assintomática; nesses casos, o diagnóstico muitas vezes só é feito após um episódio de acidente vascular encefálico (AVE) ou um ataque isquêmico transitório, condições que geram importantes repercussões na qualidade de vida dos indivíduos afetados. (2)

Por essas razões, nas últimas décadas, a FA se tornou um importante problema de saúde pública. Sua prevalência na população geral é estimada atualmente entre 0,5 e 1%, havendo estudos mais recentes que demonstram que sua prevalência vem aumentando ao longo do tempo. Em parte, isso deve-se ao envelhecimento populacional, embora existam outros potenciais fatores que podem ser levantados para explicar esse aumento na prevalência, como a maior capacidade de tratamento de doenças cardíacas crônicas, que contribui para o incremento no número de indivíduos suscetíveis à FA, e a melhora nos recursos de investigação diagnóstica, como ferramentas de monitorização prolongada. (1)

Em termos dos impactos relacionados ao envelhecimento, deve-se assinalar que a prevalência da FA aumenta muito com a idade, passando de 0,4-1,0% na população em geral para 11% em pacientes acima de 70 anos. A prevalência da condição também

se encontra elevada no sexo masculino, em uma proporção de 1,2: 1, embora as mulheres representem o maior contingente de portadores de FA, devido à sua maior sobrevivência. Contudo, há que se destacar que existem muitos fatores de risco associados ao aumento da incidência de FA; além dos clássicos fatores cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, cardiopatia orovalvar, infarto do miocárdio e outras causas de insuficiência cardíaca, também devem ser considerados a apneia obstrutiva do sono, obesidade, intoxicação aguda por álcool e fatores genéticos. (1, 2)

Entre as possíveis repercussões clínicas da FA, o AVE é a complicação mais relevante, tendo mecanismo isquêmico de etiologia cardioembólica. Em verdade, a FA é a fonte emboligênica de origem cardíaca mais comum, presente em cerca de 45% dos casos de AVE isquêmico, (1,3) sendo sugerido por alguns estudos um aumento de até 5 vezes no risco da ocorrência de eventos cerebrovasculares, justificando em grande parte o aumento da prevalência desta complicação na população idosa. Além disso, os episódios de AVE relacionados à FA são geralmente mais graves, devido ao fato de se associarem a oclusões mais proximais ao nível da artéria cerebral média e, conseqüentemente, a infartos de grandes extensões (4).

Outra complicação temida da FA é o êxito letal. Em pacientes recém-diagnosticados com FA, o risco de morte é especialmente elevado durante os primeiros 4 meses após a instalação da arritmia (5), sendo de 10, 8% em 30 dias. Todavia, as taxas cumulativas de morte podem chegar a 42% após 3 anos. Tal incremento de mortalidade se deve em parte ao fato da FA estar associada a comorbidades muitas vezes graves. (1,2).

De forma genérica, a formação de trombos intravasculares, independentemente do sítio primário, está sempre relacionada à tríade de Virchow, que reúne estase sanguínea, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. Embora na FA esses fatores estejam (em maior ou menor grau) sempre associados, mesmo que em intensidades diferentes, se não houver outros fatores de risco ou doenças associadas, a formação de trombos intracardíacos se revela incomum a rara.

Em razão do exposto, a identificação dos fatores de risco relacionados à formação de trombos intracardíacos se faz altamente importante, tornando mais objetiva a identificação dos pacientes com indicação de tratamento com anticoagulantes. Nesse sentido, escores de risco foram desenvolvidos e têm sido utilizados na prática clínica para estimar o risco de AVE, bem como o risco de sangramento devido à anticoagulação

plena. (1,2,3) Ao longo do tempo, a experiência acumulada nos estudos desenvolvidos em pacientes com FA mostrou que os fatores de risco mais frequentemente relacionados aos desfechos tromboembólicos avaliados foram idade acima de 75 anos, hipertensão arterial sistêmica, história prévia de AVE, presença de insuficiência cardíaca (IC) e diabetes *mellitus*. Com isso, em 2001, foi possível a criação do escore CHADS₂. Baseado na soma de pontos para cada variável componente do escore, sendo atribuídos 2 pontos para história prévia de AVE e 1 ponto para cada um dos demais fatores, o CHADS₂ mostrou-se um escore de fácil aplicação na prática clínica, apresentando-se inicialmente como uma boa ferramenta de predição de risco de eventos tromboembólicos na FA.

No entanto, embora o escore CHADS₂ fosse útil na identificação de uma parcela dos pacientes que deveriam receber profilaticamente anticoagulação plena, muitos pacientes avaliados eram considerados de baixo ou moderado risco, embora na realidade estivessem bastante predispostos aos eventos embólicos, o que derivava da dificuldade de selecionar com tão poucos parâmetros os indivíduos com real alto risco. De forma análoga, o escore revelou-se insuficiente na capacidade de prever os pacientes de real baixo risco que poderiam ser poupados dos riscos inerentes à anticoagulação plena. Em função disto, com a premente necessidade de aprimorar o escore, em 2010 surgiu o CHA₂DS₂-VASc, modelo que adicionou novas variáveis importantes como sexo feminino, histórico de doença vascular arterial e um novo estrato de idade entre 65 e 74 anos, passando os pacientes com mais de 75 anos a receber 2 pontos. Esse novo escore aprimorou então a capacidade de identificar os pacientes com riscos previamente subestimados, bem como aqueles com verdadeiro baixo risco (que receberem zero pontos).

Em termos práticos, segundo o novo modelo há benefício clínico comprovado com o uso de anticoagulantes nos pacientes com risco alto – maior ou igual a 2 pontos em homens e maior ou igual a 3 em mulheres –, devendo a anticoagulação plena ser considerada nos indivíduos com risco moderado (homens com 1 ponto e mulheres com 2 pontos), a depender do risco de sangramento e da vontade do paciente. (1,2,3) Entretanto, há que se ressaltar que ainda não há um consenso sobre como manejar esse último grupo de pacientes; enquanto a diretriz americana recomenda terapia com antitrombóticos, a diretriz europeia, que é mais recente, recomenda a antiagregação plaquetária. (3)

Embora o escore CHA₂DS₂-VASc seja útil para indicar a necessidade do uso de anticoagulantes, por não ter sido desenvolvido para outros fins, ele não permite

discriminar entre os fármacos disponíveis qual seria o ideal; para isso, deve ser feita uma avaliação clínica individualizada (3). Nesse sentido, as diretrizes clínicas de FA têm se concentrado na identificação de pacientes com diferentes riscos de AVE e sangramento grave, a fim de adaptar o tratamento e obter um equilíbrio favorável na incidência desses desfechos. Além disso, também é recomendação da diretriz europeia uma abordagem agressiva dos fatores de risco para melhorar os resultados do tratamento nos pacientes portadores de FA. (6)

Comprovada a inegável eficácia da anticoagulação (quando indicada), nos deparamos com a temática relacionada ao efeito adverso mais importante desta classe de medicamentos, que é o aumento do risco de sangramentos. Este é um grande problema na prática clínica, uma vez que quanto maior é a necessidade e os benefícios decorrentes da anticoagulação, maiores as chances de sangramento importante, uma vez que muitos fatores de risco são compartilhados – isto é, aumentam a chance de tromboembolismo se não for procedida à anticoagulação, mas também de sangramentos, se a mesma for instituída. – Este é o chamado paradoxo do tratamento. (3)

Observando esse paradoxo, surge em 2010 o escore HAS-BLED, para predição de eventos hemorrágicos em pacientes em uso de anticoagulantes. Esse escore engloba as variáveis hipertensão arterial sistêmica (H, do inglês *hypertension*), função hepática ou renal anormal (*Abnormal*), AVE prévio (*Stroke*), história prévia de sangramento (*Bleeding*), INR lábil (*Labile*), idade maior que 65 anos (*Elderly*) e uso de medicações ou álcool (*Drugs*). A interpretação desse escore é que a presença de 3 ou mais desses achados em conjunto define o paciente como alto risco para a ocorrência de sangramentos. O HAS-BLED prediz a incidência de sangramentos intracranianos ou que necessitem de internação hospitalar, causem queda de hemoglobina maior que 2 g/dL ou demandem a realização de transfusão sanguínea. Entretanto, é digno de nota qualquer sangramento é um preditor de mau prognóstico em um paciente com FA que receba terapia anticoagulante. Nesse sentido, cumpre destacar que, embora o HAS-BLED não deva ser utilizado para contraindicar a instituição da terapia anticoagulante, ele deve ser usado sempre com o principal objetivo de identificar a existência de fatores de risco modificáveis, visando a melhorar as chances do paciente responder bem ao tratamento. (1,2,3).

Quanto à escolha do melhor fármaco anticoagulante, é importante assinalar que, durante mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina k (AVKs), tendo a varfarina como

principal representante, se constituíram na primeira linha de tratamento. No entanto, hoje existe uma gama de fármacos listados para a prevenção de eventos tromboembólicos nesses e nos demais pacientes com tendência protrombótica. Os AVKs continuam sendo a abordagem mais utilizada, por possuírem um nível estabelecido de alta eficácia, reduzindo o risco da ocorrência de AVE isquêmico em 64% e a mortalidade por todas as causas em 26%. Todavia, o uso dos agentes dessa classe farmacológica demanda a checagem periódica da manutenção de um controle adequado da anticoagulação, estabelecido como atividade da protrombina (TAP) na faixa terapêutica de 70%, o que equivale a uma relação normatizada internacional (INR) entre 2,0 e 3,0. (2,3,4)

Mais recentemente, os chamados novos anticoagulantes orais (NOACs) mudaram completamente o potencial de prevenção de AVE isquêmico em pacientes com FA não valvar. Esses agentes são divididos em duas classes, com quatro medicamentos aprovados para uso na prevenção do tromboembolismo encefálico. Trata-se do inibidor direto da trombina (dabigatrana) e dos inibidores diretos do fator XA (rivaroxabana, apixabana e edoxabana), todos com suas peculiaridades e contraindicações.

A maior eficácia e segurança desses agentes, aliado ao menor potencial de interação medicamentosa e alimentar, além do uso em doses fixas diárias colocam os NOACs como alternativa de primeira linha na prevenção de AVE isquêmico por FA não valvar, sendo especialmente indicados para a prevenção secundária em pacientes com sequelas cognitivas decorrentes de um evento vascular encefálico prévio. (1,2)

É importante ressaltar, contudo, que, no Brasil, a varfarina permanece sendo o único fármaco preconizado pelo SUS para este fim, aumentando ainda mais a importância em se discutir a temática relativa ao papel dos NOACs na prevenção de eventos tromboembólicos na FA.

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica narrativa sobre o uso clínico do etexilato de dabigatrana para a prevenção de eventos tromboembólicos na fibrilação atrial não valvar, abordando sua eficácia, segurança e considerações gerais sobre seu uso.

MÉTODOS

Para realizar esta revisão bibliográfica foram consultadas as bases de dados SciELO e PubMed, em busca de referências bibliográficas nacionais e internacionais, publicados a partir de 2010, utilizando os seguintes termos, identificados primeiramente

nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): fibrilação atrial, dabigatrana, anticoagulantes, cumarínicos, rivaroxabana, varfarina, acidente vascular cerebral e tempo de sangramento. Foram analisados também os textos das Diretrizes Brasileira de Fibrilação Atrial, da revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo sobre situações especiais com relação a anticoagulantes orais e um relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) sobre a incorporação do dabigatrana e do idarucizumabi no SUS.

A seleção dos artigos foi realizada primeiramente pela leitura dos resumos daqueles cujos títulos se enquadravam no tema proposto. Foram excluídos os artigos publicados antes de 2010, aqueles que não mencionavam o dabigatrana e aqueles que só tratavam sobre outras patologias ou sobre fibrilação atrial valvar. Em seguida, foi realizada a leitura completa dos artigos de maior relevância, sendo selecionados 13 artigos, 11 em inglês e 2 em português.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os NOACs revolucionaram o potencial da profilaxia de fenômenos tromboembólicos nos pacientes portadores de FA não valvar, não estando ainda indicados, porém, nos portadores de FA associada à doença valvar, ou seja, nos pacientes portadores de estenose mitral moderada a grave ou com válvula mecânica nessa posição.(1,3,4) Como já mencionado, no rótulo NOACs estão incluídos os inibidores do fator XA (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e o inibidor direto da trombina (dabigatrana).

O etexilato de dabigatrana é uma pró-droga, de uso oral, sem atividade farmacológica na preparação administrada. Após ser absorvida no trato gastrointestinal, ela é convertida em dabigatrana no plasma e no fígado. Seu pico de concentração plasmática se dá após duas horas, tendo meia-vida de 12 a 17 horas e eliminação renal. Inibe por competição a trombina, de maneira potente, porém reversível. Essa inibição previne o desenvolvimento de trombos, evitando a conversão de fibrinogênio em fibrina. (2,3,7)

Sua dose recomendada é de 300 mg por dia, dividida em duas tomadas de 150mg. Segundo as informações do fabricante, o fármaco está contraindicado nos casos de hipersensibilidade conhecida à dabigatrana ou ao etexilato de dabigatrana, insuficiência renal grave – uma vez que não há dados que apoiem o uso nesse contexto –, manifestações hemorrágicas (ou comprometimento farmacológico ou espontâneo da hemostasia), lesões de órgãos em risco de sangramento clinicamente significativo

(inclusive AVE hemorrágico nos últimos 6 meses), tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico ou presença de doença cardíaca valvar. (1,3,5)

Nos pacientes em uso de dabigatrana, toda queda da pressão arterial, do hematócrito ou da concentração da hemoglobina deve levar à pesquisa de um possível foco de sangramento, especialmente se o paciente estiver em uso concomitante de antiplaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides, que aumentam os riscos. Do mesmo modo, os pacientes com reduções conhecidas da função renal que não contraindicam a administração do fármaco, aqueles com mais de 75 anos de idade ou com outras condições clínicas que possam vir a levar a uma deterioração da função renal, devem ser avaliados ao menos uma vez ao ano. Embora tenha pouca interação medicamentosa, deve-se evitar seu emprego em conjunto com quinidina, verapamil e claritromicina, que aumentam seu nível sérico, ou os indutores da p-glicoproteína, que diminuem sua ação. (2,4,7)

Uma das vantagens terapêuticas dos NOACs sobre os AVKs é o fato de, geralmente, não ser necessária monitorização do efeito anticoagulante induzido. Todavia, caso indicada, é importante assinalar que a monitorização do INR não é muito útil, sendo os testes indicados para avaliação do efeito anticoagulante do dabigatrana o tempo de trombina (TT), tempo de coagulação do ecarin (ECT) e o teste do inibidor de trombina Hemoclot®. Geralmente, contudo, estão acessíveis apenas o TT e o tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa), este último menos sensível em altas concentrações de dabigatrana. (7)

A espectrometria de massa é o método mais preciso que temos para medir a concentração plasmática da dabigatrana, caso necessário, embora sua aplicabilidade seja muito reduzida, devido ao alto custo e baixa disponibilidade. Um estudo japonês comprovou uma boa relação entre os resultados obtidos e o tempo de coagulação medido pelo Hemoclot®. Tendo em vista que o teste do inibidor direto da trombina também não é tão aplicável por não ser tão comum, mesmo nos serviços daquele país – não disponibilizado pelo governo local –, o estudo se aprofundou em comparar esse exame com o PTTa, comprovando uma boa relação entre ambos, apontando a boa acurácia de um teste que agora começa a se tornar mais amplamente disponível e aplicável.

Independentemente da dose administrada após as refeições e 2 horas em jejum, um pico de concentração plasmática de dabigatrana é detectado aproximadamente 4 horas após. No entanto, quando o PTTa ultrapassa 45,2 segundos, equivalente à

concentração plasmática de 200 ng/ml, observa-se a perda de uma boa correlação, podendo as concentrações plasmáticas serem maiores que o resultado esperado. (8)

Dabigatrana foi o primeiro NOAC disponibilizado no mercado após ser validado pelo estudo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate*), estudo que, embora possa ser considerado uma potencial fonte de alto risco de viés – uma vez que foi conduzido, escrito e financiado pela empresa que o desenvolveu –, foi considerado um estudo de alta qualidade metodológica. Foram analisados 18.113 pacientes com um escore CHADS₂ médio de 2,1 pontos, em 951 centros de 44 países, entre 22 de dezembro de 2005 e 15 de dezembro de 2007. Foi comparada a eficácia de duas doses de dabigatrana, 110mg e 150 mg, administradas duas vezes ao dia, com doses de varfarina ajustadas para atingir um INR entre 2,0 e 3,0 (atividade da protrombina média de 64%), para a prevenção de efeitos tromboembólicos em pacientes com FA não valvar.

O objetivo primário desse ensaio clínico randomizado foi demonstrar a não inferioridade terapêutica de pelo menos uma das doses do fármaco. Além disso, foi avaliada a incidência dos desfechos primários AVE, embolia sistêmica e hemorragia maior. Outros desfechos foram infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar, ataque isquêmico transitório e hospitalização.

Dados de fase III do estudo RE-LY, após 2 anos de seguimento, mostraram que a dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia foi superior à varfarina na prevenção do AVE isquêmico e da embolia sistêmica (risco relativo [RR] = 0,66; intervalo de confiança (IC) 95% = 0,53–0,82; $p < 0,001$), enquanto que a dose 110mg de dabigatrana mostrou não inferioridade à varfarina. Também se viu que o risco de AVE hemorrágico e sangramento maior foi significativamente menor com ambas as doses de dabigatrana em comparação à varfarina (110 mg: RR = 0,31, IC95% = 0,17–0,56, $p < 0,001$; 150 mg: RR = 0,26, IC95% = 0,14–0,49, $p < 0,001$). Com relação aos eventos hemorrágicos maiores, as vantagens da dabigatrana na dose de 150 mg (duas vezes ao dia) foram maiores nos centros de estudo onde a atividade da protrombina foi menor no grupo da varfarina, de forma que o perfil de segurança do fármaco sob teste estaria também relacionado à dificuldade em controlar-se adequadamente o INR do paciente.

Como no mesmo estudo o risco de hemorragia intracraniana e sangramento com risco de vida foi menor com dabigatrana do que com a varfarina, as diretrizes europeias de 2012 recomendaram a otimização do tratamento com dabigatrana 150mg nos pacientes em uso de varfarina, rivaroxabana, apixabana ou dabigatrana 110 mg que

apresentassem um AVE isquêmico. No entanto, é digno de nota que houve um maior número de sangramentos gastrointestinais com o dabigatrana 150mg, bem como foi observada uma maior incidência de dispepsia nesse grupo (5,8% a 12%), o que se revelou um importante fator de descontinuação do tratamento. (1,2,4)

De outra forma, não houve relação entre o uso do fármaco e a incidência do desfecho infarto agudo do miocárdio. Podemos ressaltar ainda que a função hepática foi avaliada durante todo o tempo do estudo, não tendo sido encontrada nenhuma diferença significativa entre os grupos dabigatrana e varfarina (2,1% *versus* 2,2%). (7,9)

Prendendo-nos especificamente na eficácia do tratamento anticoagulante, comparando os regimes de doses diárias de 300mg ou 220 mg de dabigatrana, vemos que o esquema com a dose maior associou-se a uma redução de 39% na incidência do desfecho AVE isquêmico e embolia sistêmica, às custas, contudo, em contraponto, de um aumento de 16% na ocorrência de sangramento maior. No entanto, foi observada uma discrepância entre as concentrações plasmáticas atingidas em cada paciente independentemente da dose administrada, devido a fatores como absorção, volume de distribuição e função renal.

Observou-se, então, que os idosos com mais de 75 anos eram o grupo em que o uso do fármaco acarretava em maior risco de sangramento, uma vez que tais pacientes atingiam maiores concentrações sanguíneas do fármaco após a ingestão da mesma dose; por consequência, considera-se que esse grupo se beneficiaria da dose menor do fármaco (110 mg em duas tomadas diárias). O mesmo pode ser observado nos pacientes com reduções significativas do *clearance* de creatinina, com função renal entre 30 e 50 ml/minuto, independente da faixa etária, bem como nas pessoas com menos de 50kg (10,11). Essas conclusões foram derivadas de um subestudo do ensaio RE-LY, que analisou o grau de anticoagulação pelo PTTa e tempo de coagulação do ecarin (10). Além disso, as recomendações atuais apoiam uma análise individualizada dos escores de risco hemorrágico e tromboembólico.

Em verdade, observa-se na prática clínica um temor muito grande acerca do risco de efeitos colaterais dos anticoagulantes. Assim, é importante selecionar muito criteriosamente os pacientes candidatos ao uso da dabigatrana, para não acabar utilizando subdosagens e ficar sujeito às complicações tromboembólicas inerentes à FA. (11)

Após a conclusão do período de dois anos estabelecido para o RE-LY, foi dado início à extensão desse estudo, sendo conduzido o ensaio RELY-ABLE, que só veio

validar o que já havia sido demonstrado no estudo original. Nesse sentido, foi novamente documentada uma prevenção eficaz contra eventos tromboembólicos e um perfil de segurança sustentado após 6,7 anos de acompanhamento clínico. Dessa forma, o dabigatrana é atualmente o NOAC com mais tempo de acompanhamento. (12)

Embora não tenham sido conduzidos estudos randomizados para comparar diretamente os perfis de segurança e eficácia dos diversos NOACs, comparações indiretas podem ser feitas observando os grandes ensaios que compararam essas drogas com a varfarina, além de metanálises subsequentes que fundamentam o uso dessas drogas. Podemos inferir, então, que houve um menor risco de sangramento intracraniano com qualquer NOAC em relação à varfarina; este fato ficou claro nos grandes ensaios clínicos randomizados de todas as classes. Quanto à incidência de sangramentos em todos os outros sítios que não gastrointestinais, o risco associado ao uso de dabigatrana ou apixabana foi expressivamente menor comparado à varfarina e similar àquele associado ao uso da rivaroxabana; isso foi evidenciado principalmente pelo ensaio clínico randomizado ARISTOTLE. Já os sangramentos gastrointestinais foram menos frequentes com o uso de apixabana e varfarina, enquanto as comparações entre dabigatrana e apixabana não revelaram diferenças importantes na incidência desse evento adverso.

Nos ensaios já realizados, o risco de AVE isquêmico ou não especificado foi semelhante à varfarina com o uso de apixabana e rivaroxabana, havendo, como já discutido, menor risco com o uso de dabigatrana. (13) Uma subanálise dos estudos RELY e ROCKET-AF, este último comparando a eficácia do dabigatrana e da rivaroxabana, concluiu que não houve diferença na incidência de AVE de qualquer etiologia; no entanto, o uso da rivaroxabana associou-se com maiores taxas de eventos tromboembólicos sistêmicos e também de sangramento maior não intracraniano. (14)

Uma nova revolução no contexto da anticoagulação nos portadores de FA foi a descoberta do idarucizumab, um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que atua como reversor específico do efeito anticoagulante do dabigatrana. Sua ligação é 300 vezes mais potente do que a ligação de dabigatrana com a trombina, neutralizando seus efeitos anticoagulantes. O esquema posológico proposto é de 5g, por via intravenosa, em duas infusões seguidas, durante 5 a 10 minutos, ou em uma única vez, em *bolus*, quando há necessidade de rápida reversão dos efeitos anticoagulantes do dabigatrana. É digno de nota que o antídoto deve ser utilizado junto com as outras medidas de hemostasia cabíveis, não sendo adequado para a reversão dos efeitos de

outros anticoagulantes.

O idarucizumab foi testado e validado para uso clínico no estudo REVERSE-AD, um ensaio clínico aberto, fase III, multicêntrico, que reuniu 503 pacientes em que o fármaco foi utilizado em razão da ocorrência de sangramentos maiores ou da necessidade do paciente de se submeter a procedimentos cirúrgicos de urgência. Nesse estudo, foi constatada eficácia do anticorpo monoclonal com reversão da anticoagulação em 98% dos casos, mantendo-se o efeito benéfico por 24 horas. Todavia, é importante assinalar que o estudo em questão é considerado como um ensaio de baixa qualidade metodológica, já que incluiu um único braço na pesquisa (utilizando dabigatrana e idarucizumab). Além disso, o estudo não exigiu que fosse feita a dosagem sérica do dabigatrana antes da administração do reversor específico. (2,3)

Há que se destacar, contudo, que a administração do antídoto específico nem sempre é recomendada. Se houver um sangramento leve, apenas a suspensão de uma dose de dabigatrana pode ser suficiente, já que sua meia vida é curta. Por outro lado, caso ocorra um sangramento mais grave, a administração do idarucizumab e até de medidas mais agressivas devem ser demandadas, como intervenção cirúrgica, transfusão de hemoderivados e hemodiálise (dabigatrana é dialisável). O uso de carvão ativado (até duas horas após a administração do anticoagulante) também é útil na superdosagem. (7)

Os pacientes com FA que usam anticoagulantes (qualquer tipo) representam 14% dos casos de AVE hemorrágico. Tais pacientes, seja em uso de um NOAC ou da varfarina, têm uma mortalidade de 40%, devendo ter seu estado de anticoagulação abordado prontamente uma vez que se instale um evento encefálico hemorrágico. Nesse sentido, os pacientes em uso de dabigatrana devem receber imediatamente o idarucizumab. Essa recomendação é embasada na análise da mortalidade dos pacientes arrolados no estudo REVERSE-AD que evoluíram com AVE hemorrágico, que foi de 20%. A menor taxa de letalidade nesse estudo, em que se encontrava disponível a aplicação do reversor, em comparação àquela dos pacientes com o mesmo desfecho incluídos no estudo RE-LY – pacientes que não tiveram acesso ao anticorpo monoclonal –, que foi de 36%, sugere um ganho de sobrevivência com a administração do antídoto específico, uma vez que um sangramento intracraniano se desenvolva como complicação do uso de dabigatrana.

Após a suspensão de um NOAC, o indivíduo fica exposto a um alto risco tromboembólico, havendo evidências de benefício do uso de heparina de baixo peso

molecular (HBPM) como profilaxia, já a partir do segundo dia após o evento que contraindicou a manutenção do agente anticoagulante original. Existem estudos que indicam benefício da substituição de um NOAC por varfarina, com redução da ocorrência subsequente de eventos tromboembólicos, não sendo ainda bem definido o tempo necessário de espera após o AVE hemorrágico para início do AVK, embora a *American Stroke Association* indique que o momento ideal para início da anticoagulação é após 4 semanas do evento. Está em andamento um estudo randomizado (NASPAF-ICH) para avaliar a segurança e eficácia dos NOACs nesse contexto, em comparação à aspirina. (3)

Nos pacientes portadores de FA que se apresentam com um AVE isquêmico com menos de 4,5 horas de evolução, o tratamento indicado é a trombólise química com alteplase. Entretanto, essa abordagem é contraindicada nos pacientes tratados com heparina ou AVKs, impondo-se a mesma restrição àqueles em uso de NOACs. No entanto, no caso do dabigatrana, um grande avanço foi alcançado com a incorporação do idarucizumab, que tem ação imediata e sustentada por 24 horas, tornando viável a realização da trombólise após reversão do efeito anticoagulante. É digno de nota que o idarucizumab não têm interações com a alteplase, sendo uma conduta já utilizada e com bons resultados demonstrados em alguns estudos. Todavia, nunca é demais reforçar a necessidade de mais estudos randomizados para embasar essa conduta na prática clínica. (3)

Outro ponto importante da discussão diz respeito à reintrodução da anticoagulação após a ocorrência de um episódio de AVE isquêmico. Nesses casos, a reintrodução da anticoagulação deve ser feita preferencialmente com um NOAC, uma vez que esses agentes apresentam menor risco de conversão do evento isquêmico em infarto hemorrágico, melhor previsibilidade de seus efeitos e a dispensa de necessidade de uma ponte terapêutica com heparina. Neste contexto, o dabigatrana apresentou maior segurança que a rivaroxabana, devido à sua meia vida mais curta. O tempo transcorrido desde o *ictus* até a possível reintrodução do anticoagulante vai depender da gravidade do AVE, podendo ser de 3, 6 ou 12 dias. Já nos casos de ataque isquêmico transitório, um NOAC pode ser iniciado no mesmo dia. Por outro lado, é importante assinalar que, na FA, não deve ser usado antiagregante plaquetário em conjunto com a anticoagulação plena, em razão do grande aumento que promove no risco de sangramento. (3)

Quanto ao manejo perioperatório do paciente em uso de anticoagulante, trata-se de assunto complexo, sendo necessária a avaliação individualizada de cada caso,

ponderando o aumento do risco de desfechos hemorrágicos com sua manutenção e de eventos tromboembólicos com sua suspensão. A preocupação com relação às possíveis hemorragias em decorrência dos procedimentos cirúrgicos tem se amenizado graças à aprovação do idarucizumab. A arapazina é outra substância em estudo que se mostrou capaz de reverter também os efeitos da rivaroxabana, apixabana e da HBPM. (3) Avaliações extras podem ser dispensadas nesses casos, para uma melhor avaliação global de seus riscos, podendo ser procedida uma estratificação de risco de tromboembolismo pelo CHA₂DS₂-VASc, risco de sangramento pelo HAS-BLED e risco de sangramento inerente a cada procedimento cirúrgico específico. (3)

Um subestudo do RE-LY, que acompanhou pacientes que necessitaram interromper o uso do dabigatrana para se submeterem a procedimentos cirúrgicos, não observou diferenças significativas entre os pacientes em uso de dabigatrana na dose de 150 mg duas vezes ao dia, em que houve uma taxa de incidência de sangramentos em 3,8% dos pacientes, e aqueles em uso de varfarina (3,3% dos pacientes). Este mesmo estudo também demonstrou um aumento do número de sangramentos com o uso de HBPM como ponte para reintrodução da anticoagulação oral crônica. A recomendação padrão tem sido, então, que em indivíduos com função renal normal e baixo risco de sangramento, pode-se suspender o fármaco 24 horas antes do procedimento cirúrgico, com reintrodução do mesmo após 24 horas, desde que haja boa hemostasia. No caso de insuficiência renal moderada ou caso a cirurgia a ser realizada apresente um alto risco de sangramento, o NOAC deve ser interrompido 48 horas antes e readministrado após 24 a 48 horas. (3)

Quando indicada a cardioversão para reestabelecer o ritmo sinusal, devemos estar atentos ao risco aumentado de desprendimento de um trombo, levando a taxas de isquemia distal de 5 a 7% em pacientes não anticoagulados. Atualmente, estando indicada a cardioversão elétrica ou química, é recomendada a instituição da anticoagulação plena por um período de 3 semanas sempre que o paciente se apresentar com FA por um período desconhecido ou superior à 48 horas. Estudos de revisão sistemática e meta-análise de estudos comparativos sobre o uso de NOACs e AVKs para esse fim chegaram à conclusão de que os desfechos, tanto os tromboembólicos quanto os de segurança (para sangramento maior), foram semelhantes para dabigatrana e varfarina, assim como para os outros NOACs. No entanto, como com os novos medicamentos há uma velocidade maior para atingir-se a faixa terapêutica e para se manter nela, antecipa-se também a diminuição do tempo de preparo para

realização do procedimento e, conseqüentemente, dos custos relacionados. (3)

Devemos ressaltar, novamente, que a maioria dos benefícios dos NOACs foi observada nos centros em que a atividade de trombina dos usuários de AVK ficou abaixo de 64%, indicando benefício dos NOACs onde o controle da anticoagulação não é adequado. Estudos demonstraram que 21,4% dos pacientes consideram o acompanhamento laboratorial periódico um obstáculo importante à adesão ao anticoagulante oral. Cumprir destacar que, neste contexto, apenas cerca de 54% dos pacientes conseguem alcançar o tempo de trombina esperado. (5)

Isso nos leva a umas das principais vantagens do uso dos NOACS, quando comparados à varfarina, ou seja, o fato de não exigirem monitorização laboratorial rotineira da anticoagulação, o que faz da varfarina um fármaco difícil de administrar. Além disso, as múltiplas interações medicamentosas e também alimentares da varfarina torna comum encontrarmos pacientes com INR fora da faixa terapêutica, também justificando o grande número de abandonos de tratamento. (4,5,15) Em razão desses fatos, os estudos comparativos mostram uma maior taxa de adesão ao tratamento com dabigatrana em comparação à varfarina. No entanto, geralmente observou-se menor adesão comparada à da rivaroxabana, o que se deve provavelmente ao fato deste último NOAC ter uma melhor comodidade posológica e pela incidência de dispepsia observada no grupo dabigatrana. (16)

O custo do tratamento pode ser um outro importante fator limitante ao uso de dabigatrana, devendo-se avaliar em cada paciente a sua custo-efetividade. (16) Nesse sentido, a falta desse medicamento no sistema público de saúde representa um grande obstáculo à sua ampla utilização.

Visando a atender a essa questão, em 7 de fevereiro de 2019, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) apresentou um relatório contendo a análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., detentora da patente do produto no território nacional. Dados sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos dabigatrana (Pradaxa®) – para a profilaxia do AVE em pacientes com FA não valvar, que não conseguem permanecer na faixa terapêutica do INR com o uso da varfarina – e idarucizumab (Praxbind®) – para a reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana (Pradaxa®) – foram analisados, visando a avaliar sua possível incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Após uma análise profunda dos argumentos apresentados pela empresa, a CONITEC emitiu sua recomendação

final, optando pela não incorporação da dabigatrana e do idarucizumab para os fins anteriormente assinalados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notável quanto os NOACs representam uma revolução na prevenção de eventos tromboembólicos nos pacientes portadores de FA com elevado risco de sua ocorrência. Nesse contexto, o benefício do etexilato de dabigatrana ficou claro a partir do estudo RE-LY. Apesar de ter como proposta inicial atestar a não inferioridade da dabigatrana em relação à varfarina, o estudo acabou superando as expectativas, demonstrando além da não inferioridade da dose de 110 mg, uma superioridade da dose de 150 mg na prevenção do desfecho primário, bem como uma superioridade das duas doses para os desfechos de segurança.

Além desses dados favoráveis, podem ser citados benefícios adicionais da utilização da dabigatrana, como a falta de necessidade de monitoração laboratorial rotineira da qualidade da anticoagulação, menores interações com medicamentos e alimentos e maior previsibilidade da farmacocinética do medicamento. Nesse sentido, os estudos conduzidos apontam para uma vantagem ainda maior da dabigatrana justamente nos locais em que se observam maiores dificuldades para o ajuste da dose da varfarina.

Em consonância com todas essas vantagens, o uso deste NOAC vem sendo cada vez mais difundido na prática clínica, sendo o mesmo recomendado pelas principais agências reguladoras internacionais. Há, porém, um grande obstáculo à sua ampla utilização, o custo elevado, aspecto que, aliado ao fato de o fármaco não ser disponibilizado de maneira gratuita por muitos governos, impede o acesso aos seus benefícios por grande parte da população.

Além dessa dificuldade, é importante assinalar que, embora já sejam bem conhecidas as vantagens da dabigatrana sobre a varfarina, as evidências científicas comparando os diferentes NOACs não são ainda muito esclarecedoras, sendo baseadas em comparações indiretas, de forma que a escolha do agente a ser empregado deve sempre levar em consideração a experiência clínica e ser procedida uma análise individualizada de cada caso. Nesse sentido, considerando a possível incidência de complicações hemorrágicas advindas da terapia anticoagulante, a lembrança de que para a dabigatrana já está aprovado um reversor específico (idarucizumab), com eficácia comprovada no ensaio clínico REVERSE-AD, deve pesar no momento da decisão.

Por fim, a negação recente do CONITEC em incorporar a dabigatrana e o

idarucizumab no arsenal terapêutico disponível no SUS traz novas reflexões sobre o assunto, protelando por mais um tempo a decisão final sobre a real utilidade desse NOAC na prevenção de eventos tromboembólicos na FA.

REFERÊNCIAS

1. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.2):1-22
2. Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Dabigatran para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do Dabigatran. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
3. Pieri A. Anticoagulantes Não Antagonistas da Vitamina K na Prevenção do Acidente Vascular Cerebral. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. 2017;27(3):217-22.
4. Massaro AR, Lip GYH. Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial: Foco na América Latina. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(6):576-589
5. M. Umei et al. Indications for suboptimal low-dose direct oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation patients. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33:475–82
6. Hijazi Z, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *European Heart Journal*. 2018;39: 477-85.
7. Flato UAP, Buhaten T, Merluzzi T, Bianco ACM. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(1):68-77
8. Shinomura D, et al. Relationship between plasma dabigatran concentration and activated partial thromboplastin time in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2015; 31: 183-8
9. Hicks T, Stewart F, Eisinga Anne. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016; 3.
10. Reilly AP, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic Stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *Journal of American College of Cardiology*. 2014; 63(4):321-8.
11. Dillinger JG, et al. Dosing issues with non vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: Why we should not underdose our patients. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2018; 111: 85-94.
12. Conolly SJ, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation (internet)*. 2013. 237-43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.112.001139>.
13. Kjerpeseth LJ, et al. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study. *PLOS ONE* 14(8). Disponível em: [e0221500.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221500](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221500).
14. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17(1): 37–47.

15. Monteiro JMC, et al. Dabigatran and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter in outpatient clinic practice in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77(2):80-83.
16. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. 2016; 18: 1150-7.

O USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM PACIENTES VÍTIMAS DE TRAUMA

THE USE OF TRANEXAMIC ACID IN PATIENTS VICTIMS OF TRAUMA

Suzana de S. Demarque¹; Claudio Luiz B. Bragança²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: ácido tranexâmico, trauma, coagulopatia induzida por trauma e múltiplos traumas
Keywords: acidtranexâmico, trauma, trauma-induced coagulopathy and multiple trauma.

RESUMO

Introdução: O trauma é definido como lesão decorrente da exposição aguda à várias formas de energia que desencadeiam alterações estruturais ou descontrole fisiológico. Ele é, atualmente, uma das principais causas de morte em pacientes menores de 44 anos em todo o mundo e responde por 30% das causas de morte em idosos. Lesões consideradas graves associadas à hemorragia correspondem às principais causas de morte em pacientes traumatizados que chegam ao serviço de emergência. Nesse mesmo grupo de paciente a coagulopatia precoce parece estar presente em até 30%, sendo decorrente de uma série de mecanismos que agem sobre os fatores de coagulação. **Objetivo:** Expor os principais achados relacionados ao uso do ácido tranexâmico em pacientes vítimas de trauma. **Métodos:** Estudo de revisão bibliográfica sobre o uso do ácido tranexâmico em pacientes politraumatizados. Foi realizada busca ativa de artigos científicos em bases de dados como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Scielo com os descritores ácido tranexâmico, trauma, coagulopatia induzida por trauma e múltiplos traumas. **Discussão:** Foram revistos diversos trabalhos dos quais a maioria mostrou o efeito benéfico do uso do Ac. Tranexâmico, no entanto, outros autores sugeriram a presença de efeitos adversos indesejáveis. **Considerações Finais:** Os artigos revisados mostram-se contraditórios em alguns aspectos. O uso do Ac. Tranexâmico tem sua principal indicação no auxílio sobre a contenção dos eventos hemorrágicos associados aos traumas. Seu uso, no entanto, deve estar associado à situações bem definidas devido à possibilidade de eventos adversos como TEV e aumento da mortalidade em grupo específico.

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

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

ABSTRACT

Background: Trauma is defined as injury resulting from acute exposure to various forms of energy that trigger structural changes or physiological lack of control. It is currently one of the leading causes of death in patients under 44 worldwide and accounts for 30% of the causes of death in the elderly. Injuries considered severe and associated with bleeding correspond to the main causes of death in trauma patients arriving at the emergency service. In this same group of patients, early coagulopathy seems to be present in up to 30%, resulting from a series of mechanisms that act on coagulation factors. **Objectives:** To expose the main findings related to the use of tranexamic acid (TXA) in trauma patients. **Methods:** Bibliographic review study on the use of tranexamic acid in multiple trauma patients. An active search of scientific articles was performed in databases such as PubMed, VHL (Virtual Health Library) and SciELO with the descriptors tranexamic acid, trauma, trauma-induced coagulopathy and multiple trauma. **Discussion:** Several studies were reviewed, most of which showed the beneficial effect of using TXA, however, other authors have suggested the presence of undesirable adverse effects. **Conclusions:** Revised articles are contradictory in some respects. The use of TXA has its main indication in helping to contain traumatic hemorrhagic events. However, its use should be associated with well-defined situations due to the possibility of adverse events such as VTE and increased mortality in a specific group.

INTRODUÇÃO

O trauma é definido como lesão decorrente da exposição aguda à várias formas de energia que desencadeiam alterações estruturais ou descontrole fisiológico. Ele é, atualmente, uma das principais causas de morte em pacientes menores de 44 anos em todo o mundo e responde por 30% das causas de morte em idosos. Dados epidemiológicos OMS afirmam que aproximadamente 5,8 milhões de pessoas morrem a cada ano vítimas de trauma. O trauma é a maior causa de morte em pacientes jovens no mundo.¹

No Brasil os dados epidemiológicos mais recentes datam de 2017 onde ocorreram cerca de 158.657 mortes por causas externas com maior concentração de óbitos na faixa etária de 20 a 29 anos. A principal causa desses óbitos foram os acidentes de trânsito com 36.430 vítimas fatais.²

Lesões consideradas graves, utilizando-se o ISS (Injury Severity Score) que é uma graduação de utilização internacional para medir a gravidade do trauma, e associadas a quadros hemorrágicos correspondem às principais causas de morte em

pacientes traumatizados que chegam ao serviço de emergência. Nesse mesmo grupo de paciente a coagulopatia precoce parece estar presente em até 30%, sendo decorrente de uma série de mecanismos que agem sobre os fatores de coagulação.³

É sabido que diante de lesões extensas, vários mecanismos fisiológicos são ativados com o objetivo de promover a hemostase.^{4,5} Porém, em alguns casos, o quadro hemorrágico pode prejudicar essa busca de equilíbrio ao desencadear processos distintos que prejudicam a coagulação, sendo eles:

Consumo:

Como forma de conter o sangramento, o sistema de coagulação é ativado, o que leva ao consumo de fatores de coagulação e plaquetas na tentativa de formar coágulos nos leitos sangrantes.

Diluição:

Ao tentar aumentar o volume intravascular do paciente com quadro hemorrágico com grandes quantidades de substâncias cristalóides, colóides e concentrados de hemácias, ocorre um processo dilucional do sangue.

Estudos sugerem uma proporcionalidade entre a coagulopatia provocada e o volume de líquido administrado.

Alterações induzidas por fatores hormonais e citocinas:

Os níveis de epinefrinas tendem a aumentar no sangue após lesão tecidual. A produção de plasminogênio pela vasopressina é capaz de favorecer a fibrinólise.

Além disso, ainda nas primeiras horas do trauma, citocinas inflamatórias e catecolaminas promovem a ativação de células endoteliais e a mudança de um perfil antitrombótico para um pró-trombótico.

Hipóxia, acidose e hipotermia:

Essa tríade é capaz de interferir no processo de coagulação devido ao fato de que tanto a hipotermia quanto a acidose, principalmente quando em valores inferiores à 33°C e pH menor 7,2, respectivamente, interferem na ativação enzimática e na capacidade de ação de plaquetas e fatores da coagulação.

Anemia secundária ao sangramento:

A queda dos valores de hematócrito está associada à perpetuação do processo hemorrágico.⁵⁻⁷

O processo fisiopatológico das alterações da coagulação no trauma, coagulopatia aguda traumática (CAT), ainda não é completamente conhecido, mas já esta presente nas primeiras horas após a injúria.⁶ Estudos identificaram tempos

prolongados de coagulação no sangue colhido de vítimas de trauma ainda em ambiente pré-hospitalar.⁷

A hipótese mais aceita é que resulte da associação da hipocoagulação sistêmica e hiperfibrinólise. A exposição do colagenosubendotelial desencadeia a ativação do sistema de coagulação.⁵ Logo se desenvolve uma coagulopatia de consumo, devido as grandes quantidades de trombina gerada.⁸ Os próximos a terem seus níveis depletados são o fibrinogênio e o fator Va. A redução do fibrinogênio, que pode chegar a níveis críticos nesses pacientes, ocorre tanto por ação da plasmina que tem seu aumento por ação endotelial e por resposta à acidose e à hipóxia, quanto pela ativação da proteína C ativada. O fator Va, juntamente com o VIIIa se degradam por ação de produtos gerados pela ligação da trombina com a trombomodulina, em resposta a hipóxia celular, respiração anaeróbica e acidose metabólica.⁵ Assim, cria-se um círculo vicioso entre hemorragia, ativação fibrinolítica e consumo de fibrinogênio. Porém, não se sabe ainda o exato momento em que a fibrinólise excede a formação de fibrina e a CAT se instala.^{5,8}

Muito tem se estudado a respeito da associação da CAT com maior mortalidade, aumento das necessidades de transfusão, maior dano orgânico, maiores complicações sépticas e maior permanência na unidade crítica, o que a classifica como um importante preditor de morbidade e mortalidade podendo chegar à 40% de mortalidade em pacientes traumatizados e portadores de coagulopatia profunda.^{3,4,6}

A importância de que além das medidas já empregadas para ressuscitação volêmica, reversão da acidose e prevenção da hipotermia, novas alternativas que pudessem identificar e agir sobre a CAT precisam ser estudadas a fim de prevenir maiores riscos à vida.^{9,10}

Desde a década de 70 já era proposto o efeito que o ácido tranexâmico tem sobre o processo de estabilização do coagulo.¹¹ O ácido tranexâmico (TXA) é um derivado da lisina, capaz de promover inibição competitiva da ativação do plasminogênio diminuindo assim o grau de fibrinólise em pessoas com respostas normais, ou exageradas, decorrente de lesão tecidual.¹²

Panteliet al propôs que o ácido tranexâmico teria funções inibitória sobre a plasmina em um nível não competitivo refutando uma ação direta sobre a ativação plaquetária induzida pela plasmina e preservando sua função.³ Foi sugerido ainda que esse efeito sobre a plasmina seja capaz de reduzir seus efeitos pró inflamatórios que estão associados à falência de múltiplos órgãos.^{3,13}

O uso do ácido tranexâmico é sugerido nos pacientes vítimas de trauma na 10ª

edição do Advanced Trauma Life Support (ATLS) e indicado, principalmente, em pacientes com provável quadro de hemorragia em locais onde a compressão extrínseca não é possível, como nos traumastóraco-abdominais penetrante ou em fraturas instáveis de pelve, associado com elevação da frequência cardíaca e baixos níveis de pressão arterial sistólica ($PAS < 90$ mmHg). Preconiza-se a administração de uma dose em bolus de ac. Tranexâmico em até 10 minutos do atendimento desses pacientes e a manutenção de 1g EV em um período de 8 horas.¹⁰ O uso da medicação nesse grupo de pacientes foi fomentado por estudos que indicaram que ele foi capaz de promover redução na mortalidade daqueles que apresentavam coagulopatia instalada e traumas severos.¹⁴

Baseados nos possíveis efeitos dessa medicação sobre a CAT, diversos estudos, dentre eles ensaios clínicos randomizados, coortes e meta-análises foram realizados. Diversos desfechos foram encontrados em diferentes tipos de trauma, porém, ainda existem muitas controvérsias relacionadas às possíveis benefícios do uso da medicação devido à possível ocorrência de eventos adversos.¹⁵

OBJETIVO

Expor os principais achados relacionados ao uso do ácido tranexâmico em pacientes vítimas de trauma.

MÉTODOS

O presente estudo consta de uma revisão bibliográfica sobre o uso do ácido tranexâmico em pacientes politraumatizados. Foi realizada busca ativa de artigos científicos em bases de dados como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Scielo com os descritores ácido tranexâmico, trauma, coagulopatia induzida por trauma e múltiplos traumas. No total, foram encontrados 94 artigos, sendo então, posteriormente, excluídos aqueles publicados há mais de 10 anos, restando 91 artigos. Após leitura dos títulos e resumos foram selecionados 22 artigos para compor o presente trabalho.

Além dos artigos fazem parte também dessa pesquisa dados obtidos através da décima edição do Advanced Trauma LifeSupport (ATLS)¹ e informações disponíveis no site do DATASUS² no que se refere à mortalidade por causas externas.

DISCUSSÃO

O uso do Ácido Tranexâmico é sugerido para pacientes com lesões graves e possibilidades de sangramentos incontroláveis.¹⁰ No entanto, existem dúvidas sobre quais situações seu uso estaria indicado e seus possíveis eventos adversos.¹⁵

O estudo CRASH-2 foi um dos pioneiros na avaliação do uso ácido tranexâmico em vítimas de trauma e contou com a participação de 20.211 pacientes. Não foram encontrados benefícios no que se refere à necessidade de transfusão sanguínea entre os grupos. A grande descoberta desse estudo foi ter identificado uma redução significativa da mortalidade geral (risco relativo 0,91, 95% IC 0,85-0,97) e risco de morte por sangramento (risco relativo (RR) 0,85, IC 95% 0,76-0,96) nos pacientes que usaram o TXA em relação aos pacientes do grupo controle.¹⁴ Para Cole et al esse benefício em redução da mortalidade só ficou evidente quando o TXA foi administrado a pacientes que se apresentavam com quadro de choque hemorrágico.¹⁶

No CRASH-2 ficou também evidenciado que o efeito da medicação sobre a redução da mortalidade tem relação direta com o tempo entre o início da injúria e a administração da medicação. Quando administrado dentro de 3 horas do evento traumático, há uma redução de 30% de morte por sangramentos e também do risco de eventos trombóticos. Em pacientes onde a medicação foi administrada depois de 3 horas após a lesão, o risco de morte por sangramento se mostrou mais expressivo que em pacientes do grupo placebo [RR 1,44; IC 95% 1,12 a 1,84; $p = 0,004$].¹⁴ Esse achado está de acordo com estudos que indicam uma redução de 10% do benefício a cada 15 minutos de demora na administração do TXA, e quase nenhum após as 3 horas.^{7,17}

Pesquisa realizada por Corneliuset al usou parâmetros clínicos para indicação do uso de TXA como hipotensão (pressão arterial sistólica (PAS) < 90mmHg) e/ou taquicardia (frequência cardíaca (FC) > 110 batimentos por minuto) e InjurySeverity Score (ISS) maior ou igual a 20, em dois grupos conforme uso do TXA: grupo TXA (n = 49 pacientes) e grupo não-TXA (n = 84). Foi encontrado um maior tempo de internação hospitalar e um aumento na taxa de morbidade nos pacientes que receberam TXA, porém, esses pacientes tinham lesões mais graves e índices mais altos de mortalidade calculado pelo ISS. Nesse estudo, 12 pacientes (n=49) com expectativa de mortalidade entre 60% a 85% e que fizeram uso da medicação dentro do período de 3 horas sobreviveram, indicando que o uso do TXA pode ter sido um dos responsáveis por esse benefício, enquanto apenas 10 paciente do grupo controle (n=84) com expectativa de mortalidade entre 60% a 87% sobreviveram. Além disso, houve uma menor taxa de complicação trombóticas para o grupo de estudo que recebeu a medicação. Para o autor, a maior sobrevivência (24,4% x 11,9%) do grupo de pacientes que fizeram uso da medicação, mesmo que com piores indicadores clínicos, indica que o TXA pode ser uma intervenção valiosa no manejo de pacientes traumatizados sobre risco de sangramento.⁹

O TXA permitiu uma redução de 38% da necessidade de transfusão sanguínea em pacientes submetidos a cirurgias eletivas.³ Porém, isso não foi comprovado quando relacionado a pacientes vítimas de trauma, tanto no CRASH-2 quanto no Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation Study (MATTERs).¹⁸ Esses resultados divergentes entre cirurgias eletivas e o trauma pode ser reflexo da complexa fisiopatologia da CAT ou então ser apenas pelo fato de que com o uso do TXA, pacientes gravemente feridos teriam agora maior chance de sobrevivência e, assim, maior oportunidade de serem transfundidos.¹⁷

Apenas os resultados parciais de um estudo de coorte, observacional, prospectivo e multicêntrico, ainda em andamento com amostra total de 253 pacientes foi capaz de identificar uma redução no uso de derivados sanguíneos em pacientes com choque hemorrágico após a administração de TXA comparado com o grupo placebo (controle: 6,95 unidades; intervenção: 4,09 unidades; $p = 0,01$). Nesse sentido é possível perceber que dados relacionados à necessidade de hemotransfusão e a capacidade do TXA de levar à sua redução ainda são muito duvidosos, sendo necessários maiores estudos.¹⁹

As principais indicações e relatos da literatura propõem o benefício do ácido tranexâmico aos pacientes que se encontram em processo hemorrágico ou sobre risco de hemorragia, visto que esses são os que estão sobre maior risco de desenvolver CAT.¹⁰ Porém, a correta identificação desses pacientes no serviço de emergência ainda é muito difícil. Parâmetros laboratoriais de identificação da hiperfibrinólise e consequentemente CAT ainda são pouco empregados devido a demora na realização da maioria dos testes.²⁰ Atualmente, aspectos clínicos tem sido os mais relacionados como indicadores da necessidade de TXA, principalmente os que se associam a ocorrência de choque hemorrágico como PAS < 90 mmHg e FC elevada.¹⁰

Entretanto, um estudo publicado no ano de 2019 com o auxílio do equipamento TEG 5000 Thrombelastography Hemostasis Analyzer para medir o grau de fibrinólise dos pacientes e relacioná-los com o uso do TXA comparando com aqueles que não utilizam a medicação trouxe resultados preocupantes. O uso da medicação em pacientes com níveis de fibrinólise fisiológica demonstrou aumentar a mortalidade. ($p = 0,018$). Isso sugere que parâmetros clínicos como possíveis indicadores do uso da medicação possam ser questionáveis.²⁰

Os mecanismos pelos quais o TXA é capaz de agir em vítimas de trauma estão em estudo e diversas ações do ácido transnexâmico são cada vez mais propostas pela

literatura e incluem a redução da hiperfibrinólise, a estabilização de coágulos e até mesmo efeitos anti-inflamatórios.⁵

Há muitos anos é sabido que o trauma desencadeia diversas alterações pró-inflamatórias em diferentes órgãos e sistemas do corpo humano, que podem culminar em falência múltipla de órgãos (FMO). Nesse processo, acredita-se que tenha importante atuação a plasmina e o complexo de ligação plasmina/plasminogênio. A plasmina é uma protease que promove diversos efeitos inflamatórios e imunomoduladores, dentre eles se destacam sua capacidade de ativação de componentes do sistema complemento (principalmente o C5). O complexo plasmina/plasminogênio ainda é importante no que se refere à infiltração e aderência de leucócito e plaquetas, além da ativação do sistema de complemento em vítimas de trauma.²¹

Em pacientes vítimas de múltiplos traumas é possível evidenciar a ocorrência de lesão pulmonar aguda (LPA), que é um grande preditor de risco de mortalidade. A plasmina parece estar então, diretamente relacionada ao processo patológico sobre os pulmões nesse grupo de pacientes. Nesse sentido, ficou proposto que a atuação do ácido tranexâmico sobre a plasmina e sua ligação ao plasminogênio poderia ser benéfica em conter o dano ao tecido pulmonar.²¹

Posteriormente, estudos baseados em modelos animais foram propostos com objetivo de analisar esses aspectos. Wu et al fez isso ao submeter ratos a trauma e posteriormente administrar TXA antes da transfusão de sangue. Foi encontrada uma redução na ocorrência de falência múltipla de órgãos (FMO) e também dos níveis de C5a e infiltração de monócitos/neutrófilos e plaquetas nos pulmões reduzindo assim de forma significativa a LPA com uso de TXA. Apesar de reduzir a infiltração pulmonar, ela não foi impedida, o que sugere que além da plasmina outras substâncias estejam envolvidas na lesão pulmonar aguda do trauma.²¹

O estudo ainda evidenciou que o uso de TXA juntamente com a realização de ressuscitação volêmica com componentes sanguíneos reduziu a elastase produzida por neutrófilos e, conseqüentemente, reduziu o desenvolvimento e progressão da lesão pulmonar aguda. Outro ponto importante foi que o TXA inibiu de forma significativa o derramamento de sindecano-1 no intestino e pulmão após choque e isso é promissor, visto que esse derramamento se relaciona diretamente com elevação da permeabilidade e diminuição da espessura da membrana. A lesão à camada de muco intestinal foi indicada por autores como fator capaz de prolongar a duração da inflamação sistêmica, levando à falência de órgãos. Ela se relaciona diretamente com elevação desses

indicadores pró-inflamatórios.⁴ Porém, por se tratar de achados em animais, ainda não há base suficiente para justificar que esse efeito seja equiparado ao que ocorre em humanos, sendo necessários maiores estudos com o objetivo de expor a ação da medicação no processo inflamatório em humanos vítimas de trauma.⁴

Os principais achados em humanos que corroboram para essa hipótese de ação antiinflamatória do TXA foram expostos em dois estudos. O primeiro permitiu evidenciar que o uso de TXA se associou à redução dos índices de FMO e também a uma redução dos dias de uso de ventilação mecânica em pacientes chocados com uso da medicação o que indicou taxas significativamente mais baixas de insuficiência respiratória nesse grupo.¹⁶ O segundo identificou em pacientes vítimas de trauma crânio encefálico essa medicação foi capaz de diminuir os índices de hemorragia intracraniana, com menos lesões isquêmicas focais encontradas na tomografia após seu uso, podendo ser usada de forma segura nesse grupo.⁹

Uma grande preocupação relacionada ao uso do TXA se refere à possível ocorrência de eventos tromboembólicos. Esse ponto é questionado porque em estudos anteriores que utilizaram a aprotinina, medicação da mesma classe do TXA, evidenciariam um aumento na ocorrência de tais eventos.¹⁵

O estudo CRASH-2 não encontrou nenhuma diferença significativa na ocorrência de eventos tromboembólicos entre o grupo intervenção e controle, pelo contrário o uso da medicação no estudo evidenciou uma incidência menor de infarto agudo do miocárdio, possivelmente em resultado a redução do consumo de oxigênio que essa medicação pode causar ao diminuir o sangramento.¹⁴ Já no estudo MATTERS ficou evidenciada um aumento na ocorrência de tromboembolismo pulmonar (0,3% para o grupo controle vs 2,7% grupo estudo) e trombose venosa profunda (0,2% controle vs 2,7% grupo estudo) nos pacientes em uso de TXA.¹⁸ Ao analisar, detalhadamente, os dois estudos são encontradas possíveis explicações para os diferentes desfechos, dentre elas, se destaca que o estudo MATTERS não era um estudo randomizado e a presença de uma grande disparidade na gravidade dos pacientes, com o grupo que usou TXA tendo com piores índices, o que torna difícil a avaliação se o principal desencadeante desse evento foi o uso da medicação ou o próprio estado mais debilitado dos pacientes. Já o estudo CRASH-2, por ter sido realizado em diferentes países, principalmente naqueles com baixa e média renda, a dificuldade de acesso a exames diagnósticos pode ter sido um determinante sobre o achado, além do fato de que o estudo considerou apenas como ocorrência de eventos tromboembólicos aqueles que se apresentavam de forma

extremamente clara.¹⁵

Outros estudos também falharam em demonstrar o aumento na ocorrência de eventos adversos com o uso do TXA, e foram capazes de encontrar até mesmo uma redução na taxa de complicações trombóticas para aqueles que usaram a medicação. Assim, baseados em resultados anteriores, o uso do TXA não parecia envolver grande risco no que se refere à ocorrência de eventos tromboembólicos.^{9,15}

Em 2017, em uma coorte retrospectiva realizada em unidades militares dos EUA, o TXA foi identificado como um fator de risco independente para tromboembolismo venoso (oddsratio, 2,58; IC95%, 1,20-5,56; P = 0,02). O aumento da ocorrência de TEV em pacientes que usaram TXA foi mais pronunciado nos que necessitaram de transfusão maciça (OR, 2,80; IC95%, 1,20-6,49; P = 0,02). Johnston et al sugeriram ainda que o TXA aumenta a formação de trombos, propondo a necessidade de uso racional da medicação.²²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos revisados mostram-se contraditórios em alguns aspectos. O uso do Ac. Tranexâmico tem sua principal indicação no auxílio sobre a contenção dos eventos hemorrágicos associados aos traumas. Seu uso, no entanto, deve estar associado à situações bem definidas devido à possibilidade de eventos adversos como TEV e aumento da mortalidade em grupo específico. A classificação de gravidade e riscos deve ser aprimorada para permitir maior segurança do uso do ac. Tranexâmico.

REFERÊNCIAS

1. American College of Surgeons Committee on Trauma. Forewords in Advanced Trauma Life Support - ATLS. 10 ed. 2019 paginas 26-27.
2. Brasil. Datasus. Estatísticas vitais. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>
3. Panteli M, Pountos I, Giannoudis PV. Pharmacological adjuncts to stop bleeding: options and effectiveness. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016 42:303-310
4. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Martindale RG. The gut in trauma. Curr Opin Crit Care. 2016, 22:339-343
5. Etxaniz A, Pita E. Tratamiento de la coagulopatía en la hemorragia del paciente politraumatizado. Ver Esp Anestesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.05.006>
6. Harris T, Davenport R, Hurst T, Hunt P, Fotheringham T, Jones J. Improving outcome in severe trauma: What's new in ABC? Imaging, bleeding and brain injury. Postgrad Med J. 2012. 88:595-603.
7. Marsden MER, Rossetto A, Duffield CAB, Woolley TGD, Buxton WP, Steynberg S et

- al. Prehospital tranexâmico acid shortens the interval to administration by half in major trauma networks: a service evaluation. *Emerg Med J*. 2019; 36:395-400.
8. Kunze-Szikszay N, Krack LA, Wildenauer P, Wand S, Heyne T, Walliser K, et al. The pre-hospital administration of tranexamic acid to patients with multiple injuries and its effects on rotational thrombelastometry: a prospective observational study in pre-hospital emergency medicine. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016. 24:122
9. Cornelius BG, McCarty K, Hylan K, Cornelius A, Carter K, Smith KWG, et al. Tranexamic acid: promise or panacea. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2018, 40(1):27-35
10. Fischer PE, Bulger EM, Perina DG, Delbridge TR, Gestring ML, Fallat ME, et al. Guidance Document for the Prehospital Use of Tranexamic Acid in Injured Patients. *Prehospital Emergency Care*. 2015, 20(5):557-559.
11. Carroll ND, Restrepo CS, Eastridge BJ, Stasik CN. Left atrial thrombi following tranexamic acid in a bleeding trauma patient – a word of caution. *J Card Surg*. 2018; 1-3
12. Bleeding and management of coagulopathy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011, 143(3): 662-667.
13. David JS, Godier A, Dargaud Y, Inaba K. Case Scenario: Management of Trauma-induced Coagulopathy in a Severe Blunt Trauma Patient. *Anesthesiology*. 2013, 119(1):191-200.
14. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess* 2013;17(10).
15. Pinto MA, Silva JG, Chedid AD, Chedid MF. Uso do ácido tranexâmico no trauma: uma análise de custo-efetividade para o uso no Brasil. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(4):282-286
16. Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Critical Care* 2014;18:685.
17. Cole E, Davenport R, Willett K, Brohi K. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes. *Annals of Surgery*. 2015;261(2):390-394.
18. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study. *Arch Surg*. 2012;147(2):113-119.
19. Neeki MM, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Jabourian N, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Prehospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the Cal-PAT Study. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2017;18(4):673-683
20. Hunter B, Moore HB, Moore EE, Huebner BR, Stettler GR, Nunns GR, et al. Tranexamic Acid is Associated with Increased Mortality in Patients with Physiologic Fibrinolysis. *J Surg Res*. 2017;220:438-443.
21. Wu X, Dubick MA, Schwacha GM, Cap AP, Darlington DN. Tranexamic acid attenuates the loss of lung barrier function in a rat model of polytrauma and hemorrhage with resuscitation. *Shock*. 2017;47(4):500-505.
22. Johnston LR, MD; Rodriguez CJ, Elster EA, Bradley MJ. Evaluation of Military Use of

Tranexamic Acid and Associated Thromboembolic Events. JAMA Surg. 2018,153(2):169-175.

ANTICOAGULANTES ORAIS NO MANEJO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

BENEFITS OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN THE MANAGEMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

Anna Paula P. Coelho¹; Patrícia Barbosa²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Tromboembolismo Venoso; Terapêutica; Anticoagulantes; Varfarina; Rivaroxabana; Dabigatran.

Keywords: Venous Thromboembolism; Therapeutics; Anticoagulants; Warfarin; Rivaroxaban; Dabigatran.

RESUMO

Introdução: O Tromboembolismo Venoso (TEV) se apresenta clinicamente como Trombose Venosa Profunda (TVP) ou Tromboembolismo Pulmonar (TEP), sendo a terceira causa de morte cardiovascular no mundo. Essa doença consiste em uma importante complicação em pacientes hospitalizados e acredita-se que sua prevalência irá aumentar consideravelmente nos próximos anos. O tratamento agudo e a longo prazo tem como base a anticoagulação. Por mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K (AVK) eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis. Contudo, desvantagens dessas medicações impulsionaram estudos que levaram à descoberta dos novos anticoagulantes orais (NOACS). Essas novas medicações vêm se mostrando eficazes na substituição dos AVKs, por possuir algumas vantagens, como a não necessidade de monitorização da anticoagulação. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho é apresentar os dados mais atuais sobre o tratamento do TEV, com enfoque na comparação entre os novos anticoagulantes orais e a terapia tradicional. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter analítico comparativo, baseado em artigos científicos datados de 2009 a 2019. **Discussão:** dentre os fatores que contribuem para o desenvolvimento da trombose, a hipercoagulabilidade é um dos mais importantes por provocar um desequilíbrio hemostático. Os anticoagulantes, então, têm papel essencial no tratamento e na prevenção da recorrência do TEV. O tratamento convencional da doença se inicia com o emprego de um anticoagulante parenteral (heparina de baixo peso molecular) juntamente com o antagonista da vitamina K. Após a ponte com a heparina, geralmente é feita terapia oral apenas com AVK, por pelo menos 3 meses. Essas drogas, por apresentarem uma farmacocinética e farmacodinâmica pouco

¹ Acadêmica do curso de Medicina do UNIFESO

² Professora do curso de Medicina do UNIFESO

previsíveis, necessitam de monitorização laboratorial regular da anticoagulação. Diante dessa desvantagem, surgiram os novos anticoagulantes orais que, por apresentarem uma ação mais previsível, não exigem monitorização da anticoagulação. Além disso, autores avaliaram que essas novas drogas reduzem o risco de recorrência de TEV e de sangramentos em comparação com a terapia convencional. **Conclusão:** por apresentar uma incidência significativa no mundo, o TEV e seu tratamento merecem adequada atenção. Os NOACS, por suas vantagens, podem melhorar a adesão dos pacientes que precisam de anticoagulação a longo prazo. Contudo, é importante lembrar que mesmo apresentando vantagens em relação à terapia convencional, as novas drogas também exigem aderência adequada do paciente, ao tratamento.

ABSTRACT

Background: Venous Thromboembolism (VTE) is clinically presented as Deep Venous Thromboembolism (DVT) or Pulmonary Embolism (PE), being the third leading cause of cardiovascular death in the world. This disease is a major complication in hospitalized patients, and it is believed that its prevalence will increase considerably in the coming years. Its acute and long-term treatment is based on anticoagulation. For over 50 years, vitamin K Antagonists (VKA) were the only oral anticoagulants available. However, the disadvantages of these medications encouraged the development of the New Oral Anticoagulants (NOACs). These medications have shown to be effective in replacing VKAs, as they have some advantages, such as no need for anticoagulation monitoring.

Objectives: The aim of this study is to present current data on the treatment of VTE, with focus on the comparison between new anticoagulants and the traditional therapy.

Methods: It is a bibliographical review, with a comparative analytical character, based on scientific articles dating from 2009 to 2019. **Discussion:** Among the factors that contribute to the development of thrombosis, hypercoagulability is one of the most important because it causes a hemostatic imbalance. Anticoagulants, then, play an essential role in treating and preventing of recurrences of VTE. Traditional treatment of the disease begins with the use of a parenteral anticoagulant (unfractionated heparin, low molecular weight heparin, fondaparinux) in the conjunction with the vitamin K antagonist, for three months. These drugs have unpredictable pharmacokinetics and pharmacodynamics, so they require regular laboratory monitoring of the anticoagulation. Given these and other disadvantages, new oral anticoagulants have emerged, and they have a more predictable action and they do not require monitoring of anticoagulation. In addition, studies have found that these new drugs cause fewer episodes of VTE

recurrence and bleeding compared with the traditional therapy. **Conclusion:** Due to its significant incidence worldwide, VTE treatment deserve adequate attention. Because of its advantages, NOACs can improve adherence of patients who need long-term anticoagulation. However, it is important to remember that even though they have advantages over the traditional therapy, new drugs also require an adequate patient adherence to treatment.

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) se apresenta clinicamente como trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP), sendo a terceira causa de morte cardiovascular, após a doença coronariana e o acidente vascular cerebral^{1,2}. O TEV consiste em uma importante complicação em pacientes hospitalizados e é a causa mais frequente de morte evitável nesses pacientes³. Como um primeiro episódio de TEV confere um alto risco de recorrências futuras, o tromboembolismo deve ser considerado como uma doença crônica⁴.

Segundo estudos epidemiológicos, a incidência anual de TVP varia de 53-162 para cada 100.000 habitantes, enquanto as taxas de incidência de TEP são um pouco menores, variando de 39-115 para cada 100.000 habitantes. As pesquisas apontam que a incidência das duas doenças é cerca de 8 vezes maior em indivíduos com mais de 80 anos de idade em comparação com aqueles que se encontram na quinta década de vida². Além disso, acredita-se que a prevalência da doença irá dobrar até 2050, devido ao envelhecimento da população geral e aos métodos de detecção cada vez mais sensíveis⁵. Diante de tudo isso, pode-se dizer que tanto o TVP quanto o TEP são doenças comuns em nosso meio, estando associadas a um elevado risco de mortalidade, hospitalizações e de complicações como a síndrome pós trombótica e hipertensão pulmonar crônica⁴.

Em relação à fisiopatologia da doença, por volta de 1850, Rudolf Virchow propôs uma tríade, posteriormente conhecida como Tríade de Virchow, que inclui fatores que contribuem para o desenvolvimento da trombose: hipercoagulabilidade (sangue), estase sanguínea (fluxo sanguíneo) e lesão endotelial (parede dos vasos). Esses fatores, em conjunto, contribuem para um ambiente susceptível ao desenvolvimento de eventos trombóticos e, conseqüentemente, TVP e TEP⁵. Como o desenvolvimento do TEV depende da exacerbação da coagulabilidade, pode-se inferir que a inibição da coagulação é essencial no tratamento do TEV e na prevenção de novos eventos.

O tratamento agudo e a longo prazo do TEV consiste na anticoagulação. Por

mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol) eram os únicos anticoagulantes disponíveis na apresentação oral. Pela farmacocinética e farmacodinâmica pouco previsíveis, um lento início de ação, interação com outros fármacos e alimentos e uma considerável variabilidade em relação à dose administrada e o efeito anticoagulante desejado, há uma grande dificuldade em se obter uma anticoagulação plena com esses medicamentos. Por esses motivos é necessária monitorização laboratorial constante e o consequente ajuste da dose administrada para assim evitar efeitos nocivos, como riscos hemorrágicos e trombóticos decorrentes de uma anticoagulação inadequada⁶. Diante disso, percebeu-se que na prática clínica havia subutilização dessas medicações, além de grande demanda de tempo, tanto do paciente quanto do médico, e custos elevados para o sistema de saúde, relacionados à monitorização da coagulação⁷. Essas desvantagens motivaram pesquisas de novas drogas que tivessem um melhor perfil de segurança e facilidade de utilização. Foi então que, na última década, surgiram os novos anticoagulantes orais^{3,8}. Dentre essas novas medicações, atualmente existe: o inibidor do fator IIa da coagulação (dabigatrana), e os inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana), sendo todas com apresentação oral e sem a necessidade de monitorização. Além disso, a rivaroxabana e a apixabana podem ser feitas sem anticoagulação de ponte com a HBPM⁹.

OBJETIVOS

Esse trabalho tem por finalidade apresentar como é realizada a anticoagulação no tratamento agudo e a longo prazo do tromboembolismo venoso, comparando terapias consideradas convencionais (heparina/antagonistas da vitamina K) com terapias mais recentes (novos anticoagulantes orais).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter analítico comparativo, baseado em artigos científicos datados de 2009 a 2019, nos idiomas português e inglês, a respeito do tromboembolismo venoso e seu tratamento, com enfoque na anticoagulação e no uso dos novos anticoagulantes orais. Foram excluídos os artigos publicados antes do ano 2000, assim como os não escritos em português e inglês.

O levantamento bibliográfico foi realizado no banco de dados do PubMed e Scielo utilizando os descritores: "*Venous Thromboembolism*", "*Therapy*", "*New Oral Anticoagulants*". Os artigos utilizados para a confecção desse estudo variam entre revisões bibliográficas e ensaios clínicos.

Na base de dados do PubMed foram encontrados 217 artigos no qual foram filtrados em língua inglesa e portuguesa nos últimos 20 anos. Foram analisados em relação ao título e sua relevância ao tema abordado, sendo lidos 25 selecionados, e utilizados 14.

Na base de dados do Scielo foram encontrados 432 artigos no qual foram filtrados em língua inglesa e portuguesa nos últimos 20 anos. Foram analisados em relação ao título e sua relevância ao tema abordado, sendo lidos 8 selecionados, e utilizados 2 desses artigos para a confecção do trabalho.

DISCUSSÃO

Para compreendermos a fisiopatologia do TEV e a importância da anticoagulação, é necessário conhecer todo o processo da hemostasia sanguínea. A coagulação tem como objetivo converter o fibrinogênio, uma molécula solúvel do plasma, em um polímero insolúvel denominado fibrina, através da ação de uma enzima (trombina). A fibrina consolida o tampão plaquetário, transformando-o em um tampão hemostático. Esse processo ocorre em uma série de reações químicas entre diversas proteínas que convertem pró-enzimas (zimógenos) em enzimas (proteases). Essas pró-enzimas e enzimas são chamadas de fatores de coagulação, que tem como principal produto a formação da trombina que promove modificações na molécula do fibrinogênio liberando monômeros de fibrina na circulação^{8,10}.

A clássica cascata de coagulação foi introduzida em 1964, onde cada fator de coagulação leva a ativação de outro fator até que a trombina seja formada. Esse modelo é dividido em duas vias, intrínseca e extrínseca, que tem como via final comum a ativação do fator X (Xa), a conversão de protrombina em trombina pela ação desse fator, consequente formação da fibrina e estabilização dos monômeros de fibrina pelo fator XIIIa¹¹. Nos últimos anos, algumas características do processo de coagulação não explicadas por esse modelo clássico da cascata, levou a necessidade de revisão do modelo antigo. Assim, formou-se um novo modelo para a hemostasia baseado em superfícies celulares, que substitui o modelo da cascata de coagulação¹⁰.

O novo modelo, denominado modelo celular da hemostasia, é descrito em três fases sobrepostas: iniciação, amplificação e propagação¹¹. Na fase de iniciação, a coagulação começa com a exposição das células que expressam o fator tecidual (FT) aos componentes sanguíneos no local da lesão. Para que isso ocorra, é necessário que haja lesão endotelial ou ativação de células endoteliais ou monócitos. O fator VII, ao se combinar com o FT, se transforma em fator VII ativado (FVIIa). Esse complexo (FT/FVIIa)

promove, então, a ativação dos fatores X e IX em fatores Xa e IXa. O fator Xa pode ativar o fator V, resultando em FVa, necessário para a formação do complexo protrombinase: FXa associado com o seu cofator, o FVa. Esse complexo promove a conversão de uma pequena quantidade de protrombina (Fator II) em trombina (FIIa)^{11,9}. Na fase de amplificação ocorre adesão plaquetária no colágeno endotelial (contribuindo para a hemostasia primária), o que é mediado pelo receptor de colágeno plaquetário específico (glicoproteína Ia/IIa) e pelo fator de von Willebrand (que circula em forma de complexo com o fator XIIIa). Nessa fase ocorre uma ampliação do processo de coagulação, com ativação e adesão de mais plaquetas, assim como ativação dos seguintes fatores: V, VIII e IX. O fator V, na verdade, é apenas parcialmente ativado, e sua ativação completa é feita pela trombina ou pelo fator Xa. Agora, as plaquetas ativadas têm os seguintes fatores ativados em sua superfície: Va, VIIIa e IXa (o fator Xa não se dissocia da superfície celular, ou será inativado). Por fim, a fase de propagação se caracteriza pela produção de complexos tenases e protrombinases que são agrupados na superfície das plaquetas ativadas. O complexo tenase, que consiste nos fatores VIIIa e IXa, ativa o fator X que, juntamente com o fator V, formam o complexo protrombinase. O protrombinase, então, intensifica significativamente a produção de trombina (que converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina) e ativa o fator estabilizador da fibrina (FXIII), para assim formar o tampão hemostático¹¹.

Quando o coágulo de fibrina é formado sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao local da lesão, para assim evitar que ocorra uma oclusão trombótica do vaso. Portanto, anticoagulantes naturais são necessários para controlar a disseminação da coagulação, sendo esses: inibidor da via do fator tecidual (TFPI), proteína C, proteína S e antitrombina¹¹.

Como já foi mencionado, os anticoagulantes possuem papel essencial no tratamento e na prevenção de recorrências do TEV, tendo destaque nas 3 fases da doença: período agudo (tratamento inicial), período de longa duração (prevenção de recorrência, geralmente até 3 meses após quadro inicial) e período de extensão, se necessário. Tradicionalmente, o manejo do TEV se inicia com o emprego de um anticoagulante subcutâneo (heparina de baixo peso molecular) juntamente com o antagonista da vitamina K⁵. Essas medicações devem ser administradas concomitantemente, já que os AVK, além de inibirem os fatores II, VII, IX, X, também inibem as proteínas C e S. Esses anticoagulantes fisiológicos apresentam uma meia-vida menor, de forma que são inibidos precocemente, tendendo a um estado pró-

trombótico. Após o INR atingir o alvo (entre 2 e 3) a HBPM pode ser retirada. No período subsequente, chamado de longa duração, geralmente é feita terapia oral por pelo menos 3 meses com o antagonista da vitamina K. Esses 3 meses após o evento inicial é o período de maior risco de recorrência, motivo pelo qual a anticoagulação plena deve ser mantida por pelo menos este tempo. A terapia estendida está indicada nos casos de alto risco de recorrência (pacientes com câncer, por exemplo)^{8,12}.

Dentre os anticoagulantes parenterais, temos como principais drogas a HNF e a HBPM. A HNF exige monitorização e infusão contínuas. Já a HBPM tem o benefício de ser administrada uma ou duas vezes ao dia sem a necessidade de monitorização laboratorial⁹.

Os antagonistas da vitamina K (AVK), representados pela varfarina, agem inibindo diretamente os fatores II, VII, IX e X, além das proteínas C e S, que são dependentes da vitamina K. Dessa forma, seu efeito anticoagulante não ocorre até que os fatores já presentes na circulação sejam metabolizados, processo que leva 26-72h. Como já foi mencionado, a farmacocinética e farmacodinâmica dessas drogas é pouco previsíveis, o que leva a necessidade de monitorização regular da anticoagulação, através da determinação da Razão de Normalização Internacional (INR), e o ajuste da dose dependendo desse resultado^{3,7}. É importante ressaltar ainda que, mesmo com uma monitorização cuidadosa (o que não ocorre em muitos casos) os valores do INR frequentemente se encontram fora do intervalo esperado (entre 2 e 3)⁷. Foi devido a diversas desvantagens que foram descobertos os novos anticoagulantes orais (NOACS)⁸.

A dabigatrana, primeiro dos NOACS a ser avaliado de maneira sistemática para o tratamento do TEV, consiste em uma molécula que inibe reversivelmente a trombina (FIIa). É uma medicação administrada via oral, ingerida na forma de pró-droga, sem interação com a alimentação^{7,8}. Sua ação se inicia 2h após a administração, apresentando meia vida de 12-17h, o que permite a posologia de uma a duas vezes por dia. Como 80% da sua excreção ocorre por via renal, seu uso é contraindicado em pacientes com clearance de creatinina < 30ml/min. A dispepsia clinicamente relevante é um dos efeitos colaterais da dabigatrana, e o uso concomitante com inibidores da bomba de prótons reduz a sua absorção em 20-30%⁸. Essa droga foi analisada no estudo RECOVER, que foi o primeiro estudo realizado com um dos NOACS no tratamento do TEV agudo¹. Esse estudo comparou o uso da dabigatrana com a varfarina no tratamento de pacientes com TEV agudo. Foram analisados no total 2564 pacientes maiores de 18

anos que apresentaram quadros agudos e sintomáticos de TVP proximal ou TEP, e em todos eles, 6 meses foi considerado um tempo adequado de tratamento. Foram excluídos casos em que os sintomas duraram mais de 14 dias, que apresentaram TEP com instabilidade hemodinâmica ou que necessitaram de trombólise, instabilidade cardiovascular recente, alto risco de sangramento, clearance de creatinina $<30\text{ml/min}$. O objetivo principal desse estudo foi demonstrar que essa droga tem a mesma eficácia na prevenção de novos eventos trombóticos que o anticoagulante clássico. Todos os pacientes receberam anticoagulação parenteral durante 9 dias antes da administração das medicações orais. A dabigatrana foi administrada em 1274 pacientes na posologia de cápsula (150mg) duas vezes ao dia, enquanto a varfarina foi usada por 1265 e obteve sua dose ajustada para obter INR entre 2-3. Como resultados, 30 dos 1274 pacientes que fizeram uso da dabigatrana apresentaram recorrência do TEV, em comparação com 27 dos 1265 pacientes que utilizaram varfarina. Além disso, sangramentos maiores ocorreram em 20 dos pacientes que usaram o novo anticoagulante oral e em 24 dos pacientes que usaram AVK, e “quaisquer sangramentos” ocorreram em 205 pacientes em uso do novo anticoagulante oral e em 277 pacientes em uso do inibidor da vitamina K. O número de mortes, síndromes coronarianas agudas e disfunção hepática foram semelhantes nos dois grupos. Vale ainda ressaltar que, durante o estudo, o INR dos pacientes que usaram varfarina se apresentou na faixa terapêutica em 60% dos casos. Em geral, em 21% dos casos INR se manteve abaixo dos níveis esperados e acima desses níveis em 19% dos casos¹³.

A rivaroxabana, inibidor direto do fator Xa, consiste em uma medicação administrada via oral, ingerida na forma de droga ativa. Em 2-3 horas após a administração, ocorre seu pico de ação. Sua biodisponibilidade é maior quando ingerida com alimentos, portanto, recomenda-se sua ingestão juntamente com a alimentação. Sua meia-vida é de 5-9h nos jovens e 11-13h nos idosos. Além disso, a rivaroxabana não provoca efeito dispéptico significativo^{8,7}. Em 2010, foi publicado o primeiro estudo que avaliou a rivaroxabana no tratamento e prevenção secundária do TEV, denominado EINSTEIN-DVT (Deep Vein Thrombosis). Esse estudo faz parte de um programa (programa EINSTEIN) que hoje engloba mais dois estudos: EINSTEIN-PE e EINSTEIN-EXT^{1,8}. No estudo EINSTEIN-DVT, 3449 pacientes foram incluídos: 1731 deles fizeram uso somente da rivaroxabana, enquanto 1718 fizeram uso da enoxaparina inicialmente, seguida de um antagonista da vitamina K (varfarina ou *acenocoumarol*). As medicações foram administradas durante 3, 6 ou 12 meses em pacientes com TVP aguda e

sintomática. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam clearance de creatinina menor que 30ml/min, insuficiência hepática, sangramento ativo ou alto risco de sangramento, contraindicação ao uso de anticoagulantes, pressão sistólica maior 180 mmHg ou diastólica maior que 110 mmHg, dentre outros. O grupo que recebeu rivaroxabana, utilizou a droga na posologia de 1 comprimido (15 mg) duas vezes ao dia nas primeiras 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez por dia durante 3, 6 ou 12 meses de tratamento. Nos pacientes que receberam a terapia convencional, a dose administrada da enoxaparina foi de 1 mg/kg duas vezes ao dia juntamente com um dos antagonistas da vitamina K (enoxaparina foi descontinuada quando o INR atingia 2 por dois dias consecutivos e quando o paciente tivesse recebido pelo menos 5 dias de HBPM). Durante todo o período do estudo, os pacientes eram acompanhados adequadamente, com um tempo de intervalo das consultas já pré-estabelecidas. No grupo em que foi feita a terapia convencional, a duração média de terapia com a enoxaparina foi de 8 dias, e o INR ao final do tratamento foi adequado em cerca de 80% dos pacientes. O INR se manteve em níveis terapêuticos por 57.7% do tempo, se apresentando em um nível maior que 3.0 em 16.2% do tempo, e menor que 2.0 em 24.4% do tempo. Outros desfechos do estudo foram: a recorrência de TEV (incluindo outro episódio de TVP ou novo de TEP) ocorreu em 36 pacientes que estavam fazendo uso da rivaroxabana, e em 51 dos pacientes do grupo da enoxaparina/antagonista da vitamina K. Além disso, em geral, sangramentos ocorreram em 139 pacientes em uso da rivaroxabana e em 138 em uso da terapia tradicional; dentre esses episódios de sangramento, episódios maiores ocorreram em 14 pacientes em uso do inibidor do fator Xa e em 20 em uso da enoxaparina/antagonista da vitamina K. Esse estudo corroborou que a rivaroxabana (em terapia única) é tão efetiva quanto a terapia combinada da enoxaparina associada a um antagonista da vitamina K no tratamento do TVP agudo e, com o avançar da terapia, a rivaroxabana é muito eficaz na prevenção de recorrências, obtendo níveis aceitáveis de risco de sangramento¹⁴.

A apixabana também é um inibidor direto do fator Xa, de uso oral, ingerido na forma de droga ativa. Seu início de ação ocorre 3 horas após sua administração, e sua meia-vida é de 8-14 horas^{8,7}. Essa droga não provoca efeito dispéptico significativo. Em 2013 foi publicado o estudo AMPLIFY (Apixaban for the initial Management of Pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as first-line therapy), que consiste em um estudo randomizado, duplo-cego, que analisou 5365 pacientes entre agosto/2008 e agosto/2012⁸. Todos os pacientes analisados eram maiores de 18 anos e apresentavam

quadros agudos de TVP proximal ou TEP (com ou sem TVP associada). Foram excluídos do estudo pacientes com sangramento ativo ou com alto risco de sangramento, além de contraindicações as medicações, níveis de plaquetas abaixo de 100000/mm³, Hb <9g/dL e clearance de creatinina < 25mL/min. Uma parte dos pacientes recebeu apixabana na dose de 10mg duas vezes ao dia durante os primeiros 7 dias, seguido de 5mg duas vezes ao dia por 23 semanas, e outra parte recebeu enoxaparina 1mg/kg a cada 12 horas por pelo menos 5 dias associado a varfarina inicialmente, este último permanecendo pelos próximos 6 meses. No desfecho primário, a apixabana não se mostrou inferior à terapia convencional (enoxaparina/varfarina): o número de pacientes hospitalizados foi menor no grupo de pacientes que recebeu apixabana em comparação com aqueles que fizeram uso da anticoagulação convencional. Durante o tempo de estudo, 153 pacientes do grupo apixabana foram hospitalizados por diversas causas, e dentre essas a recorrência de TEV foi responsável por 37 casos (24.2%). No grupo enoxaparina/varfarina ocorreram 190 hospitalizações, dentre as quais a recorrência de TEV foi responsável por 48 casos (25.3%). Similarmente, o número de pacientes que foram submetidos à hospitalização em decorrência de episódios de sangramento também foi menor no grupo que fez uso da apixabana (20.2% versus 31.1%). Por fim, a quantidade de pacientes hospitalizados por causa cardiovascular foi de 15% no grupo da apixabana e 15.3% no grupo enoxaparina/varfarina. Essa análise demonstrou que, comparando com a terapia convencional, a apixabana obteve redução nas causas de hospitalização e também menor tempo de permanência desses nos hospitais durante o evento agudo¹⁵.

A edoxabana, assim como a rivaroxabana e apixabana, também é um antagonista do fator Xa, sendo uma droga administrada via oral e ingerida na forma de droga ativa. Sua biodisponibilidade é de 62%, e sua meia-vida é de 9-11 horas⁸. Um estudo randomizado, duplo-cego, denominado Hokusai-VTE (venous thromboembolism), teve um objetivo diferente dos outros citados até agora: testar a medicação apenas no período estendido do tratamento, e não na fase inicial. Assim, foram randomizados 4921 pacientes com TVP (envolvendo as veias poplítea, femoral ou ilíaca) e 3319 com TEP. Todos eles receberam inicialmente HBPM ou HNF, e posteriormente uma parte dos pacientes recebeu edoxabana na dose de 60mg uma vez ao dia ou 30 mg uma vez ao dia (no caso de pacientes com clearance de creatinina entre 30-50 mL/min ou peso menor que 60 kg) e outra parte recebeu varfarina (após ponte com heparina). Os pacientes foram tratados por um período de 3-12 meses. Foram

analisados principalmente episódios de recorrência de TEV e ocorrência de sangramentos (significativos ou não). Uma observação importante é que, dentre os pacientes que fizeram uso da varfarina, o tempo em que se mantiveram nos níveis terapêuticos ideais (INR no intervalo entre 2-3) foi de 63.5%. Em relação aos resultados, episódios de recorrência de TEV ocorreram em 130 dos 4118 pacientes (3.2%) em uso do antagonista do fator Xa e em 146 dos 4112 pacientes (3.5%) em uso do AVK. No quesito sangramentos, 349 pacientes do grupo da edoxabana (8.5%) e 423 do grupo do varfarina (10.3%) apresentaram sangramentos clinicamente relevantes (maiores ou não); dentre esses, sangramentos maiores ocorreram em 56 pacientes que estavam utilizando edoxabana (1.4%) e em 66 que estavam utilizando varfarina (1.6%)¹⁶.

CONCLUSÃO

Irrefutavelmente, o TEV consiste em uma importante doença que possui incidência significativa no mundo todo, sendo muito prevalente em nosso meio. Se não adequadamente tratadas, a TVP e o TEP provocam hospitalizações frequentes e complicações que podem ser até mesmo letais. Portanto, é essencial dar devida atenção ao seu tratamento agudo e a prevenção de recorrências através da anticoagulação.

Com o decorrer dos anos, foi sendo evidenciada a baixa aderência dos pacientes ao tratamento, além de um acompanhamento inadequado. Diante das frequentes recorrências de episódios de TEV, foi percebido que as dosagens de INR não são feitas em uma frequência ideal e que seus níveis, na maior parte do tempo, se mantiveram fora do alvo terapêutico. Essa situação é particularmente verdadeira no nosso país, onde a manutenção de um paciente em uso da varfarina é algo custoso e complexo.

Os 4 novos anticoagulantes apresentados (dabigatrana, rivaroxabana, edoxabana e apixabana) além de não exigirem monitorização laboratorial, apresentam posologias fixas, o que torna o tratamento mais fácil de ser manejado. Além disso, drogas como a rivaroxabana e a apixabana, podem inclusive ser usadas desde o início do quadro agudo, não havendo necessidade de associação com drogas parenterais.

Outra conclusão que se chega diante dos estudos apresentados é que, em geral, os novos anticoagulantes orais provocam menos sangramentos ou sangramentos menos significativos em comparação com a terapia convencional (heparina/antagonistas da vitamina K) – o que também exerce impacto sob a aderência ao tratamento.

Levando-se em consideração todos esses aspectos, pode-se perceber que os novos anticoagulantes orais, comparados à terapia convencional, provocam menos hospitalizações no decorrer do tratamento. Isso, somado ao fato de que as novas drogas

não exigem acompanhamento laboratorial, corrobora o fato de que seu uso reduz custos ao sistema de saúde.

Contudo, é importante ressaltar que, mesmo com o uso adequado dos novos anticoagulantes, é possível que ocorra recorrência de TEV, tanto na fase aguda quanto nas fases de longa duração e extensão. Como esses novos fármacos apresentam uma meia-vida mais curta, a perda/esquecimento de uma única dose já pode deixar o paciente susceptível a um novo evento trombótico.

REFERÊNCIAS

1. Reis A. Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso: o lugar dos novos anticoagulantes orais. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(Supl.I): 45-50.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersisng GJ, Harjola VP. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* (2019) 00, 1-61.
3. Raymundo SGO, Lobo SMA, Husain KMK, Hussein KG, Secches IT. O que mudou nas últimas décadas na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes internados: artigo de revisão. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180021.
4. Poli D, Antonucci E, Bertu L, Viggini E, Ruocco L, Mastroiacovo D, et al. Very elderly patients with venous thromboembolism on oral anticoagulation with VKAs or DOACs: Results from the prospective multicenter START2- Register Study. *Thromb Res.* 2019 Nov;183:28-32.
5. Parakh RS, Sabath DE. Venous Thromboembolism: Role of the Clinical Laboratory in Diagnosis and Management. *J Appl Med.* 2019 Mar;3(5):870-882.
6. Grillo TA, Miranda RC. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. *Ver Med Minas Gerais* 2014;24(Supl 8):S87-S95.
7. Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, Pedro LM. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilação auricular. *Angiol Cir Vasc* vol.8 no.1 Lisboa mar.2012
8. Fernandes CJCS, Júnior JLA, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2): 146-154.
9. Fasanya A, Silvas K, Alhassan S, Patel K, Singh AC, Malik K. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism Response Teams: An Overview. *Crit Care Nurs Q.* 2017 Jul/Sep;40(3):237-250.
10. Ferreira CN, Souza MO, Dusse LMS, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev. Bras. Hematol.* Vol.32 no.5 São Paulo 2010.
11. Cagnolati D, Sankarankutty AK, Rocha JPS, Beer A, Silva OC. Hemostasia e Distúrbios da Coagulação. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2019.
12. Patel SM, Wang T, Outler DL, Elliott J, Knauss M, Peasah SK, et al. Low persistence to rivaroxaban or warfarin among patients with new venous thromboembolism at a safety net academic medical center. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Oct 9.

13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Eng J Med* 2009;361:2342-52.
14. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Eng J Med* 2010; 363:2499-2510.
15. Liu X, Johnson M, Mardekian J, Phatak H, Thompson J, Cohen AT. Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015 Dec 1;4(12).
16. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Eng J Med* 2013; 369:1406-1415.

PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE NO RIO DE JANEIRO/RJ

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF TUBERCULOSIS CASES IN RIO DE JANEIRO

Fábio N. Sá¹; Margarete D. Ribeiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Palavras Chave: Tuberculose, Perfil Epidemiológico, saúde Pública
Keywords: Tuberculosis, Epidemiological Profile, Public Health

RESUMO

Introdução: a tuberculose se apresenta como um dos problemas de saúde pública, que mais têm preocupado as autoridades sanitárias de todo o mundo, devido à sua crescente incidência em diferentes grupos populacionais. Em 2015, 30 países concentraram 87% do total desses casos, sendo que o Brasil ocupa a 20^a posição na lista. **Objetivo:** Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio 2018 até maio de 2019. **Metodologia:** trata-se de uma pesquisa quantitativa através dos dados extraídos do registro de pacientes e acompanhamento de tratamento dos casos de tuberculose, do Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019. **Resultados e Conclusões:** conclui-se que é necessária capacitação e conscientização dos profissionais quanto o rastreo de contactantes. Também se faz preciso implementar novas estratégias de prevenção à tuberculose, busca ativa de casos, testes de triagem em populações selecionadas, conscientização dos pacientes quanto aos sintomas e orientação para que busquem a unidade de saúde para o tratamento adequado, além da criação de um sistema de monitorização de moradores de rua, já que esses possuem as maiores taxas de abandono.

ABSTRACT

Background: Tuberculosis presents itself as one of the public health problems that have most concerned health authorities around the world due to its increasing incidence in different population groups. In 2015, 30 countries accounted for 87% of the total of these cases, with Brazil ranking 20th in the list. **Objectives:** To analyze the clinical and

¹ Aluno do Curso de Graduação do Unifeso. fabfabiao@gmail.com.

² Professor do Curso de Medicina do Unifeso.

epidemiological profile of tuberculosis cases at the Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, in the city of Rio de Janeiro / RJ, from May 2018 to May 2019. **Methods:** This is a quantitative research through data. extracted from the patient registry and follow-up treatment for tuberculosis cases, from the Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, in the city of Rio de Janeiro / RJ, from May 2018 to May 2019. **Results and Conclusions:** it is concluded that training and awareness of professionals regarding contact screening is required. It is also necessary to implement new strategies for tuberculosis prevention, active case finding, screening tests in selected populations, awareness of patients for symptoms and guidance to seek health care for appropriate treatment, and the creation of a system to monitor the homeless population, as they have the highest dropout rates.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa crônica que acompanha a espécie humana desde os primórdios da História. Hoje, ela se apresenta como um dos problemas que mais têm preocupado as autoridades sanitárias de todo o mundo, devido à sua crescente incidência em diferentes grupos populacionais¹.

A incidência de tuberculose é maior em áreas de grande concentração populacional e precárias condições socioeconômicas e sanitárias. A distribuição da doença é mundial, sendo a tuberculose considerada a doença infecciosa que mais mata no mundo, superando mortes causadas pela aids e malária. De acordo com a OMS, estima-se que no mundo, em 2015, ocorreram cerca de 10,4 milhões de casos novos ².

Em 2015, 30 países concentraram 87% do total desses casos, sendo que o Brasil ocupa a 20ª posição na lista dos 30 países prioritários para o controle da tuberculose. Devido a esses números alarmantes, a OMS em 2000 definiu os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, incluiu entre estes: reduzir a incidência de tuberculose, reduzir pela metade a prevalência e a taxa de mortalidade por esta doença para o ano de 2015 em comparação aos do ano de 1990. Estas metas ficaram conhecidas como “Stop TB Strategy”, que atingiu seu propósito em nível mundial³.

Devido à alta prevalência da doença em 2015, os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio foram substituídos pelas Metas de Desenvolvimento Sustentável que têm prazo até 2030. Além disso, a “Stop TB Strategy” foi substituída pela “End TB Strategy”, que vai de 2016 até 2035, que tem intuito de atingir menos de 10 novos casos por 100.000 pessoas por ano no mundo. Para interromper a cadeia de transmissão da tuberculose e, por consequência, reduzir o coeficiente de incidência, a OMS preconiza

que o percentual de cura seja de, pelo menos, 85%, e de abandono, menor que 5%. O Brasil, no ano de 2014, registrou 75,1% de cura de casos novos de tuberculose pulmonar confirmada por critério laboratorial e 11,3% de abandono de tratamento³.

O Ministério da Saúde, no Brasil, criou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil, que tem prazo até 2035. Em 2006, a incidência da doença era de 37,9/100 mil hab, já em 2016 caiu para 32,4/100 mil hab. Apesar da redução, o número ainda está longe da meta da OMS de menos de 10 casos para cada cem mil habitantes.

Na capital do Rio de Janeiro em 2017 foi registrado um coeficiente de incidência de 88,5/100 mil hab, um dos mais altos do país, o coeficiente de mortalidade, no ano de 2016, foi de 4,4/100 mil hab; devido à grande concentração de pessoas que moram em aglomerados sem ventilação e luz do sol adequados, porcentagem de moradores de rua e a fragilidade do sistema de saúde em crise⁴.

METODOLOGIA PROPOSTA

Trata-se de uma pesquisa retrospectiva quantitativa e descritiva, utilizando como instrumento de dados a ficha do Sistema de Informação de agravos de Notificação (SINAN) tuberculose. A pesquisa deu-se no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019. Este trabalho foi submetido à Comissão de Ética e Pesquisa do UNIFESO e aprovado sob o número de CAAE: 81273317.3.0000.5247. Esta pesquisa está em consonância com o estabelecido na Resolução 466/12 e seus complementares (Termo de Compromisso de utilização e divulgação dos dados).

OBJETIVO

Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio 2018 até maio de 2019.

Secundário:

Apresentar a coinfeção tuberculose/HIV/AIDS de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019.

Apresentar as diferentes formas de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019.

Conhecer os tipos de entrada dos casos de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019.

Apresentar o diagnóstico da tuberculose através da baciloscopia de escarro e radiografia de tórax.

Analisar o total de casos de contato identificados de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019.

Apresentar a situação de encerramento do tratamento de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019.

Avaliar o esquema terapêutico dos casos de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019.

Correlacionar idade e gênero nos casos de tuberculose no Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto, no município do Rio de Janeiro/RJ, desde maio de 2018 até maio de 2019.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O diagnóstico e tratamento precoce dos casos de tuberculose (TB) pulmonar representam as principais medidas para interromper a transmissão e ter o controle da doença, são indicativos de um programa bem-sucedido⁵.

O retardo na suspeição da TB pelo doente pode ser influenciado pela organização de diferentes sistemas de cuidados a saúde, sendo menor, quando facilmente acessíveis e prestados gratuitamente. Apesar da disponibilidade de assistência em saúde, fatores sociais tendem a condicionar o acesso em segmentos mais desfavorecidos da comunidade. Os doentes gastam uma grande quantidade de tempo e dinheiro buscando soluções alternativas para amenizar a sintomatologia antes de começarem o tratamento, pois não tem conhecimento do quadro e muitas vezes o confundem com outras patologias, com isso não recebem o diagnóstico ou tratamento efetivo⁶.

Dos casos estudados na análise de dados, verificou-se que muitas das variáveis analisadas não estavam corretamente preenchidas, sendo citados nessa pesquisa como dado não informado, e muitos dos exames preconizados não foram realizados.

Coinfecção Tuberculose x HIV:

Com a difusão da epidemia do HIV, que é um dos principais fatores associados ao perfil epidemiológico da endemia tuberculosa, deve-se ao comprometimento do sistema imunológico dos indivíduos infectados pelo vírus, o que favorece o surgimento de doenças oportunistas, dentre elas a tuberculose. Por outro lado, a coinfeção TB/HIV também é frequentemente relacionada ao desenvolvimento da multirresistência aos tuberculostáticos, o que agrava a situação dos doentes, amplia o tempo necessário para o tratamento e, conseqüentemente, eleva os custos de ações de controle⁷.

O número de casos diagnosticados nesse estudo, com a coinfeção tuberculose x HIV foram um total 15. Gráfico 1. Os dados foram maiores que no estado de São Paulo, que 78,7% de pacientes com TB testados para HIV, a coinfeção em 2015 foi de 8,3%⁸.

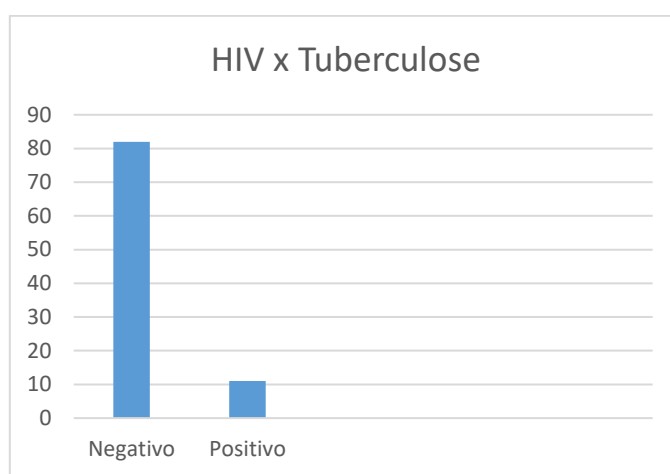


Gráfico 01

Diferentes formas clínicas da doença:

No Brasil, houve um aumento das formas extrapulmonares da tuberculose quando associado ao HIV, atingindo hoje 62%, o que antes oscilavam em torno de 10%. A tuberculose extrapulmonar é uma manifestação de doença sistêmica podendo atingir vários órgãos e sistemas, sendo responsável por quadros clínicos variados. O diagnóstico destas formas pode ser dificultado por várias razões, entre elas a pobreza de bacilos e no diagnóstico histopatológico a ausência de granulomas, o que não excluem a possibilidade da doença. Assim, a análise criteriosa de métodos de imagem associada a alto grau de suspeição, dentro de um contexto clínico-epidemiológico, pode ser decisiva na definição dos casos. As formas extrapulmonares da tuberculose incluem o comprometimento pleural, ganglionar, geniturinário, ósteo-articular, do sistema nervoso central, trato gastrointestinal e aparelho visual. Entre as menos comuns, estão a laríngea, das partes moles e cutânea⁹.

A forma clínica mais prevalente entre os grupos analisados neste estudo foi a forma pulmonar atingindo cerca de 74,4%, o restante foram as formas óssea, ganglionar,

pleural e miliar (Gráfico 2). A forma pulmonar encontra-se entre a mais prevalente pois é de fácil diagnóstico e a sintomatologia é mais clássica.

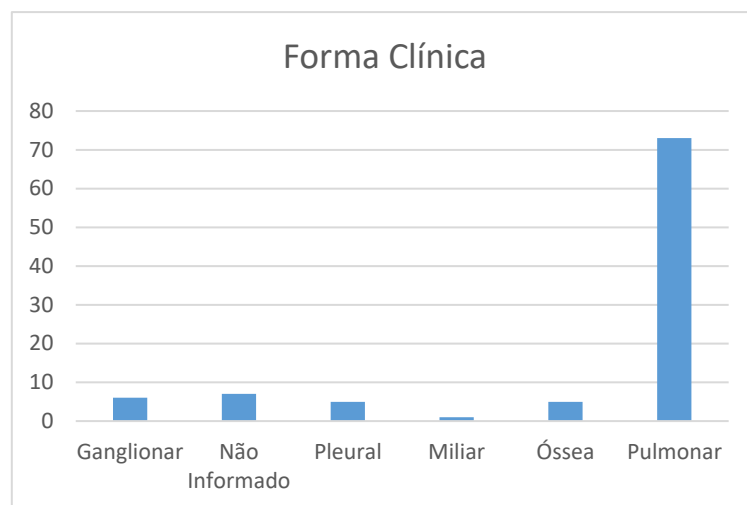


Gráfico 02

Forma de entrada no tratamento:

As formas de ingresso no tratamento para a tuberculose são as de casos novos, reingressos após abandono, recidivas e os casos que são transferidos, oficialmente ou não, para tratamento em outra unidade de saúde; todos devem ser notificados utilizando a ficha individual de notificação/investigação de tuberculose, segundo o fluxo e a periodicidade estabelecidos por portaria nacional e complementadas por portarias estaduais/municipais¹⁰.

Como verificado no gráfico 3, a maioria dos casos que entraram no tratamento de TB da unidade analisada eram de casos novos seguida por reingresso após abandono

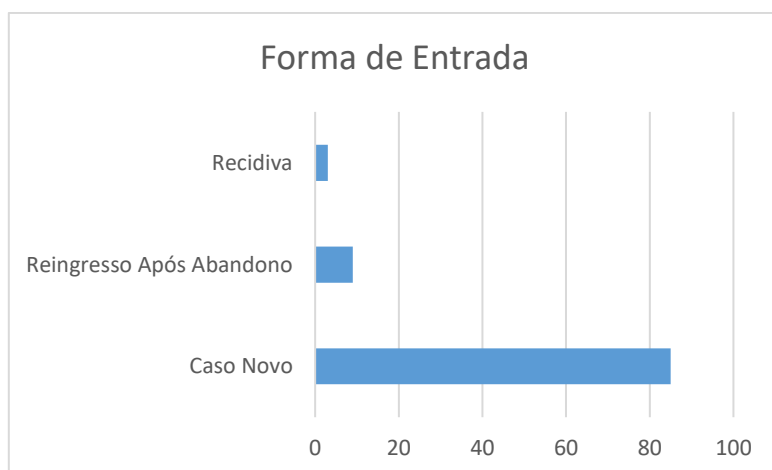


Gráfico 03

Radiografia de Tórax e Baciloscopia de escarro:

A radiografia de tórax é método diagnóstico de grande importância na investigação da tuberculose. Diferentes achados radiológicos apontam para a suspeita de doença em atividade ou doença no passado, além do tipo e extensão do

comprometimento pulmonar. Deve ser solicitada para todo o paciente com suspeita clínica de TB pulmonar. No entanto, até 15% dos casos de TB pulmonar não apresentam alterações radiológicas, principalmente pacientes imunodeprimidos. Nos pacientes com suspeita clínica, o exame radiológico permite a diferenciação de imagens sugestivas de tuberculose ou de outra doença, sendo indispensável submetê-los a exame bacteriológico¹¹.

Em suspeitos radiológicos de tuberculose pulmonar com baciloscopia direta negativa, deve-se afastar a possibilidade de outras doenças, recomendando-se a cultura para micobactéria. O exame radiológico, em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de doença pulmonar associada (por exemplo, câncer de pulmão em fumantes com alta carga tabágica com idade superior a 40 anos) que necessite de tratamento concomitante, além de permitir avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo naqueles que não respondem ao tratamento antiTB¹¹.

As lesões são tipicamente vistas nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores, assim como nos segmentos superiores dos lobos inferiores. Entretanto, em pacientes com infecção pelo HIV, diabetes, silicose ou malignidade, especialmente em mulheres e idosos, os campos pulmonares inferiores podem estar comprometidos. Embora baciloscopia e cultura sejam as principais ferramentas para o diagnóstico e o acompanhamento da tuberculose pulmonar, os clínicos frequentemente utilizam a radiografia de tórax no diagnóstico diferencial e na avaliação da resposta ao tratamento¹².

A pesquisa bacteriológica é método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico quanto para o controle de tratamento¹¹.

A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de tuberculose pulmonar, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos bacilíferos são os responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão¹¹.

Portanto a baciloscopia de escarro permite o diagnóstico e a radiografia de tórax tem a função de acompanhamento das lesões encontradas, além de em baciloscopia negativas afastar outras doenças que possam ter sintomatologia parecida. A grande maioria das radiografias de tórax da unidade de saúde analisada se apresentaram suspeitos e houve uma quantidade significativa que não realizaram o exame (Gráfico 4).

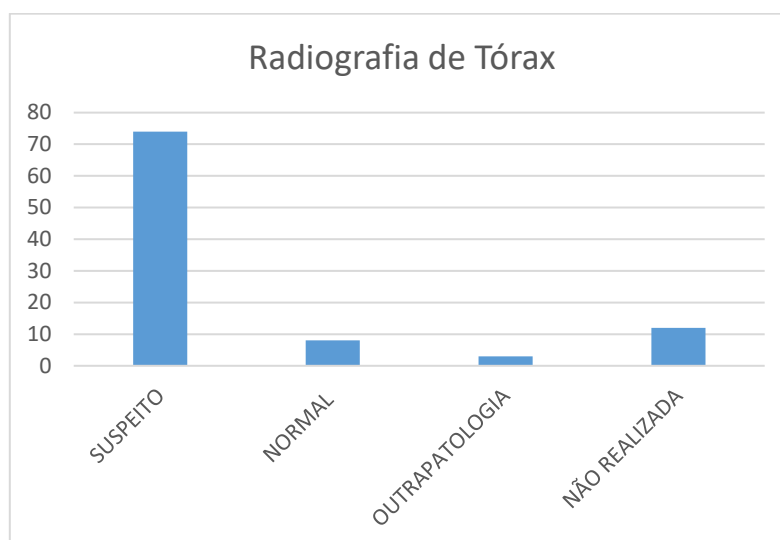


Gráfico 04

Em relação a baciloscopia de escarro os casos positivos foram 43, não realizado 28 e negativo 26 (Gráfico 5). Os casos em que não foram afirmativo, outros exames foram realizados como: cultura, teste rápido molecular e biopsia.

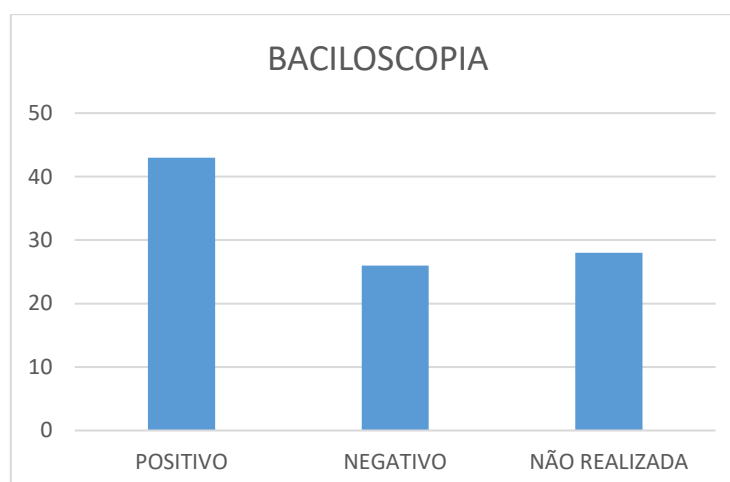


Gráfico 05

Contactantes:

A tuberculose por ser uma doença de relevância, no que se refere ao mecanismo de transmissão, requer alguns cuidados na busca de sintomáticos respiratórios. Assim, todo caso suspeito deve ser examinado e, uma vez confirmado o diagnóstico. A investigação epidemiológica deve incluir o exame das pessoas que convivem com o doente, com o objetivo de descobrir a fonte de infecção e de conhecer outros casos oriundos do caso índice. Vale lembrar que a melhor estratégia de prevenção da doença é a descoberta e cura de casos bacilíferos, sendo a baciloscopia um dos indicadores epidemiológicos de maior relevância, usada atualmente para expressar a magnitude do problema da TB. A fonte de infecção, freqüentemente, é um indivíduo com forma pulmonar da doença, eliminando bacilos para o meio exterior, segundo seu perfil

bacteriológico¹².

Entre os contactantes analisados na amostra, nem todos os registrados foram examinados, sendo que num total de 115 pessoas cadastradas no convívio com portadores de TB, apenas 77,3% fizeram rastreio, como mostrado no gráfico 6. Isso se deve a dificuldade em se chegar a todos os que convivem com o TB positivo, já que o bairro de Copacabana tem uma sazonalidade de indivíduos muito grande, além de ter muitos moradores de rua.

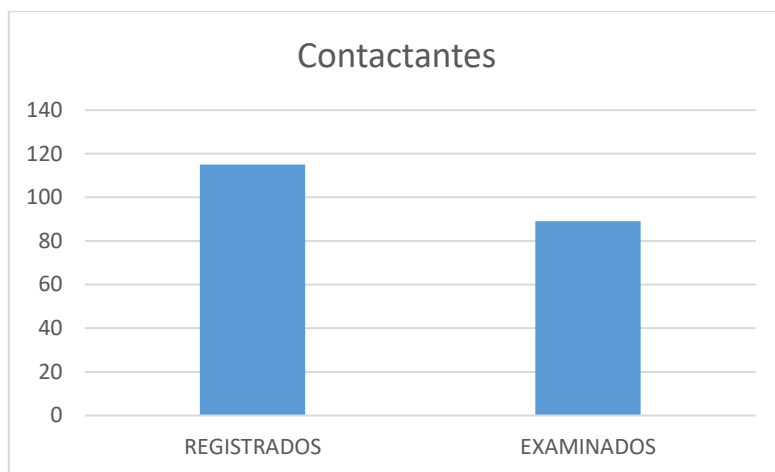


Gráfico 06

Situação de encerramento:

As situações de encerramento do tratamento estão descritas abaixo, segundo o Ministério da Saúde.

A alta por cura no tratamento para TB será dada quando ao completar o tratamento o paciente apresentar duas baciloscopias negativas: uma na fase de acompanhamento e outra no final do tratamento (cura).

Alta por completar o tratamento será dada com base em critérios clínicos e radiológicos, quando: 1 - o paciente não tiver realizado o exame de escarro por ausência de expectoração, e tiver alta com base em dados clínicos e exames complementares; 2- casos de tuberculose pulmonar inicialmente negativos; 3- casos de tuberculose extrapulmonar.

Alta por abandono de tratamento será dada ao doente que deixou de comparecer à unidade por mais de 30 dias consecutivos, após a data prevista para seu retorno. Nos casos de tratamento supervisionado, o prazo de 30 dias conta a partir da última tomada da droga. A visita domiciliar realizada pela equipe de saúde, tem como um dos objetivos, evitar que o doente abandone o tratamento.

Alta por mudança de diagnóstico será dada quando for constatado erro no diagnóstico.

Alta por óbito será dada por ocasião do conhecimento da morte do paciente, durante o tratamento e independentemente da causa.

Alta por falência será dada quando houver persistência da positividade do escarro ao final do 4.º ou 5.º mês de tratamento. Os doentes que no início do tratamento são fortemente positivos (+ + ou + + +) e mantêm essa situação até o 4.º mês, ou os que apresentam positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do 4.º mês de tratamento, são classificados como caso de falência. O aparecimento de poucos bacilos no exame direto do escarro, na altura do 5.º ou 6.º mês do tratamento, isoladamente, não significa, necessariamente a falência do tratamento. O paciente deverá ser acompanhado com exames bacteriológicos para melhor definição.

Alta por transferência será dada quando o doente for transferido para outro serviço de saúde. A transferência deve ser processada através de documento que informará sobre o diagnóstico e o tratamento realizado até aquele momento. Deve-se buscar a confirmação de que o paciente compareceu à unidade para a qual foi transferido e o resultado do tratamento, no momento da avaliação da coorte. Só serão considerados transferidos aqueles pacientes cujo resultado do tratamento for desconhecido¹².

Para interromper a cadeia de transmissão da tuberculose e, por consequência, reduzir o coeficiente de incidência, a OMS preconiza que o percentual de cura seja de, pelo menos, 85%, e de abandono, menor que 5%⁵.

O número de casos que tiveram o tratamento encerrado por cura no período analisado foi de 55 e de abandono 22 (27,5%), demonstrando que está aquém do esperado pela OMS, já que do número de abandonos 8 são moradores de rua, que não completaram o tratamento pela mudança de morada e desaparecimento da área. (Gráfico 7).

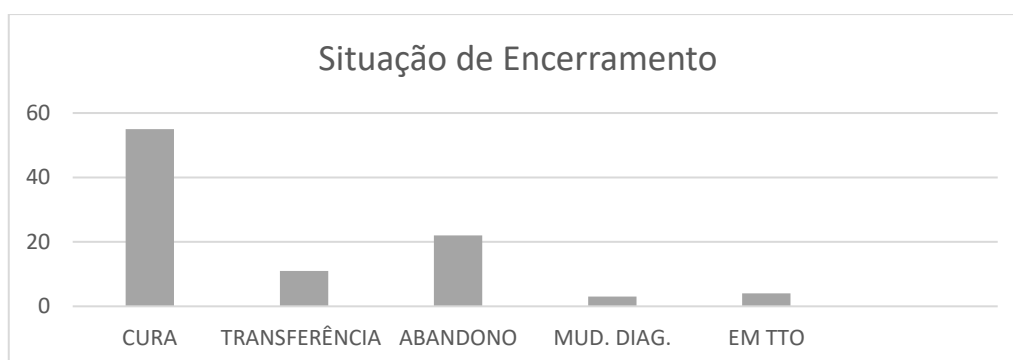


Gráfico 07

Esquema de tratamento:

Atualmente o esquema terapêutico básico é feito por quatro medicamentos

rifampicina+ isoniazida + pirazinamida + etambutol nas seguintes dosagens: R 150mg, H 75mg, Z 400mg e E 275mg¹¹. O esquema de tratamento utilizado foi o esquema básico em 100% dos casos.

Relação sexo e idade:

Não existem estudos comparando sexo e idade dos portadores de tuberculose, mas no presente trabalho verificou-se que a maioria dos indivíduos são do sexo masculino menores de 45 anos e a incidência menor foi no sexo feminino maiores de 45 anos. (Tabela 1)

	Masculino	Feminino
Maior que 45 anos	27	20
Menor ou igual a 45 anos	36	14

Tabela01: Relação idade x sexo

CONCLUSÃO

O passo fundamental na implantação de estratégias de erradicação da tuberculose, que seria a análise do perfil epidemiológico da mesma, é considerado insuficiente, o que inviabiliza todas as ações subsequentes na melhoria da saúde da população. A educação permanente se faz necessária, como instrumento de sensibilização dos profissionais de saúde, para que seja reconhecida a importância das metas de erradicação da tuberculose, a fim de monitoramento dos indicadores, melhorias do serviço de saúde, implantação de novas estratégias. Assim, ainda há chance de avançarmos no controle da Tuberculose.

Para diminuição da incidência de tuberculose na unidade, é necessária detecção precoce da doença, com exames de triagem, associada a melhores condições de moradia além da orientação e sensibilização da população, para que, em caso de sintomas, procurem assistência médica. Deve –se ainda melhorar o sistema de busca de contactantes e um modo de rastreamento dos moradores de rua, pois a maior taxa de abandono do tratamento foi atribuídos a essa população, que mudam de bairro e assim não completam o tratamento.

Em relação à coinfeção TB/HIV, medidas urgentes devem ser tomadas, tais como: rapidez no diagnóstico, sendo este seguido de teste rápido anti-HIV, associado ao início precoce de terapia antirretroviral. Além disso, estes pacientes devem estar cientes do risco da coinfeção, sendo estimulado o monitoramento da mesma. Os profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS) devem estar habilitados para orientar a população e estimular a realização de testes de triagem anti-HIV e

tuberculínicos.

Diante do exposto, atingir as metas definidas pela OMS e pelo Ministério da Saúde é um desafio, visto a condição socioeconômica e particularidades do território atendido pela clínica. Todavia, todos os esforços devem ser direcionados para o diagnóstico precoce e sensibilização dos profissionais que atendem diretamente a população, a fim de que compreendam a importância deste atendimento no controle deste grande problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Romero ROG, Ribeiro CMC, Sá LD, Villa TCS, Nogueira JA. Subnotificação de casos de tuberculose a partir da vigilância do óbito*. Rev.Eletr.Enf.[Internet]. 2016. Acesso em: 17 dez 2017. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/37249>
2. Brasil.ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-geral de Desenvolvimento da epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. volume único. 3º edição. Ministério da Saúde. Brasília 2019.
3. WHO - World Health Organization. Library Cataloguing-in-Publication - Global tuberculosis report 2016. Acesso em: 15 ago 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>.
4. RIO DE JANEIRO. Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro. Secretaria Municipal de Saúde - SMS Superintendência de Atenção Primária. Coleção Guia de Referência Rápida Tuberculose 1º edição.
5. Sasaki NSGMS, Santos MSLG, Vendramini SHF. Atrasos na suspeita e no diagnóstico de tuberculose e fatores relacionados. Ver. Bras. Epidemiologia Out-Dez 2015; 18(4): 809-823.
6. Gaspar RS, Nunes N, Nunes M. Análise temporal dos casos notificados de tuberculose e de coinfeção tuberculose-HIV na população brasileira no período entre 2002 e 2012. J BrasPneumol. 2016; 42(6): 416-422.
7. SÃO PAULO, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo Coordenadoria de Controle de Doenças Centro de Referência e Treinamento DST/Aids – SP. Guia Básico Para Prevenção, Diagnóstico E Tratamento Da Tuberculose Em Pessoas Vivendo Com Hiv. São Paulo 2017; Versão eletrônica disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/centro-de-referencia-etreinamento-dstaids-sp/publicacoes/publicacoes-download>.
8. Capone D, Mogami R, Lopes AL. Tuberculose Extrapulmonar. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ; vol. 5 nº2, Julho / Dezembro de 2006.
9. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde Departamento de Atenção Básica. Cadernos De Atenção Básica Manual Técnico Para O Controle Da Tuberculose. 6º edição. Ministério da Saúde. Brasília 2002.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-geral de Desenvolvimento da epidemiologia em Serviços. Manual De Recomendações Para O Controle Da Tuberculose No Brasil. 1º edição. Ministério da Saúde. Brasília 2011.
11. Ozsahin SL, Arslan S, Epozturk K. Chest X-ray and bacteriology in the initial phase of treatment of 800 male patients with pulmonary tuberculosis. J Bras Pneumol.

2011;37(3):294-301.

12. Gazetta CE, Santos ML SG, Vendramini SHF. Controle De Comunicantes De Tuberculose No Brasil: Revisão De Literatura (1984- 2004). Rev Latino-am. Enfermagem 2008 março-abril;

CIRURGIA BARIÁTRICA: A IMPORTÂNCIA DA ABORDAGEM MULTIPROFISSIONAL

BARIATRIC SURGERY: THE IMPORTANCE OF THE MULTIPROFESSIONAL APPROACH.

José Roberto C. Nogueira¹; Claudia Cristina D. G. Marques²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Cirurgia Bariátrica; Cuidados Perioperatórios; Mortalidade; Morbidade.
Keywords: Bariatric Surgery; Perioperative care; Mortality; Morbidity.

RESUMO

Introdução: A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. Com o insucesso de métodos conservadores de tratamento, a cirurgia bariátrica tem se tornado uma valiosa alternativa para auxiliar no emagrecimento, principalmente na obesidade grau II com comorbidades e grau III. Estudos comprovam a sua eficácia no que se refere à redução do peso corporal e melhora de comorbidades provenientes da obesidade. **Objetivo:** Compreender a complexidade pós-operatória da cirurgia bariátrica, identificando as principais causas de morbimortalidade associadas a mudança de rotina do paciente e apresentar a importância da equipe multidisciplinar no controle dessas questões. **Método:** Trata-se de uma revisão da literatura a partir de artigos selecionados das bases de dados virtual (BVS), com os descritores: Cirurgia Bariátrica; Cuidados Perioperatórios; Mortalidade; Morbidade. Foram encontrados 15 artigos, de acordo com o objetivo proposto. **Resultados:** A revisão mostrou que as expectativas e frustrações que envolvem o indivíduo obeso, e a busca de uma melhor qualidade de vida, acabam por fazer com que ele opte por submeter-se à cirurgia bariátrica. Porém, a vida após o procedimento impõe diversos desafios, como a completa readaptação psicossocial e metabólica. **Conclusão:** A cirurgia bariátrica tornou-se cada vez mais frequente sendo considerado um tratamento eficiente no combate à obesidade e suas comorbidades. Contudo, para esta estratégia terapêutica se tornar eficiente exige a atuação interdisciplinar, permeada pelo olhar integrado e sincronizado de profissionais éticos e qualificados para o período pré, trans e pós-operatório.

¹ Acadêmico do curso de graduação em Medicina no Unifeso

² Docente do curso de graduação em Medicina no Unifeso

ABSTRACT

Background: The World Health Organization (WHO) indicates obesity as one of the world's largest public health problems. With the failure of conservative treatment methods, bariatric surgery has become a valuable alternative to aid weight loss, especially in grade II with comorbidities and grade III obesity. Studies proven to be effective in reducing body weight and improving comorbidities. **Objectives:** To understand the postoperative complexity of bariatric surgery, identifying the main causes of morbidity and mortality associated with the patient's routine change and to present the importance of the multidisciplinary team in the control of these issues. **Methods:** This is a literature review based on articles selected from the Virtual Health Library (VHL), with the descriptors: Bariatric Surgery; Perioperative Care; Mortality; Morbidity, 15 articles were found, according to the proposed objectives. **Results:** The review showed that the expectations and frustrations that surround the obese individual, and the search for a better quality of life, eventually make him choose to undergo bariatric surgery. However, life after the procedure poses several challenges, such as complete psychosocial and metabolic readaptation. **Conclusion:** Bariatric surgery has become increasingly frequent and is considered an efficient treatment to combat obesity and its comorbidities. However, for this therapeutic strategy to become efficient requires interdisciplinary action, permeated by the integrated and synchronized look of ethical and qualified professionals for the pre, trans and postoperative period.

INTRODUÇÃO

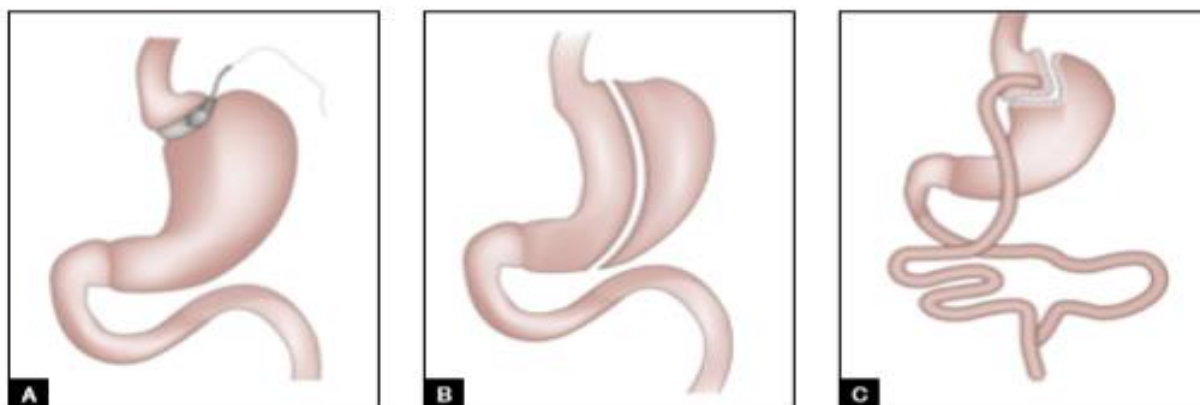
A obesidade é uma doença crônica determinada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que em geral conduz a um aumento de peso a ponto de comprometer a saúde do indivíduo. Ela é classificada em grau 1 quando o índice de massa corporal (IMC) se encontra entre 30 kg/m² e 35 kg/m²; grau 2, quando o índice se situa entre 35 kg/m² e 40 kg/m²; e grau 3, quando o IMC atinge valores acima de 40 kg/m². A obesidade é um fator de risco para mortalidade e aumenta o risco de desenvolver outras comorbidades, como doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertensão, hiperlipidemia, doença cardiovascular (CV), acidente vascular cerebral, artrose, apneia obstrutiva do sono e câncer¹. Além disso, está vinculada ao maior número de complicações cirúrgicas e obstétricas; bem como à maior propensão a problemas sociais e psíquicos considerando que muitas vezes os obesos sentem-se discriminados tanto na vida pessoal como profissional. Portanto, esta doença tem sido apontada como um dos fatores contribuintes para a baixa autoestima, o isolamento social e a depressão².

Em 2014, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 1,9 bilhão de adultos, com 18 anos ou mais, estavam acima do peso; destes, mais de 600 milhões eram obesos. Essa alta prevalência provocou um fenômeno curioso de que a maioria da população mundial vive em países onde o sobrepeso mata mais pessoas do que a subnutrição. Atualmente, o Brasil é o segundo país em que mais se realiza cirurgias bariátricas, estando atrás apenas dos Estados Unidos da América (EUA)³.

O tratamento inicial para pacientes que sofrem de obesidade deve ser mudanças no estilo de vida, que incluem terapia direcionada e combinada, com foco em mudanças na dieta, atividade física e mudanças comportamentais⁴. Existem várias diretrizes que descrevem a elegibilidade para cirurgia bariátrica, a maioria semelhante. O Instituto Nacional de Saúde, Federação Internacional de Diabetes, e outros, emitiram declarações de consenso identificando a cirurgia bariátrica como a única opção eficaz comprovada para a sustentável perda e controle do peso, induzindo benéfico resultados clínicos na obesidade grave. Eles propuseram terapia de cirurgia bariátrica para pacientes adultos com IMC 40 kg / m² ou IMC 35 kg / m² com comorbidades relacionadas à obesidade: hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo 2 e obstrução apneia do sono que são difíceis de controlar com o estilo de vida e farmacoterapia. Todas as diretrizes enfatizaram uma indicação geral de que todos os candidatos devem ter tentado, e falhado, medidas não cirúrgicas apropriadas para perda de peso⁵. A maioria das publicações relatam idades médias abaixo de 45 anos. No entanto, são as maiores faixas etárias com maior prevalência de obesidade e comorbidades relacionadas à obesidade, podendo assim se beneficiar do procedimento⁶.

As três operações mais comumente realizadas para o tratamento da obesidade na Austrália e no mundo são gastrectomia vertical (SG), banda gástrica ajustável (AGB) e derivação gástrica em Y de Roux (RYGB; Figura 1)⁷.

Figura 4 – procedimentos bariátrico-metabólicos.



Fonte: Lee PC, Dixon J. Bariatric-metabolic surgery: A guide for the primary care physician. Aust Fam Physician.

A figura 1 representa os procedimentos bariátrico-metabólicos comuns: A. Banda Gástrica ajustável B. Gastrectomia vertical C. *By-pass* gástrico em Y de Roux⁷. O procedimento cirúrgico não pode ser caracterizado como uma simples técnica, considerando que esta abrange tanto o tratamento da obesidade quanto a escolha de melhoria da qualidade de vida. Para que haja esse comprometimento, é essencial que a cirurgia seja corretamente recomendada. A recomendação do tratamento cirúrgico precisa consistir numa avaliação ampla de vários aspectos clínicos e deve ser realizada tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório por toda equipe multidisciplinar¹.

OBJETIVO

Primário

Compreender a complexidade pós-operatória de cirurgia bariátrica, identificando as principais causas de morbimortalidade associadas à mudança de rotina do paciente.

Secundário

Apresentar a importância da equipe multidisciplinar no controle dessas questões.

MÉTODO

A pesquisa foi de abordagem metodológica qualitativa, uma vez que busca analisar a complexidade pós-operatória de cirurgia bariátrica, identificando as principais causas de morbimortalidade associadas à mudança de rotina do paciente.

Com o intuito dos objetivos propostos, foi elaborado um estudo de abordagem qualitativa, de caráter descritivo e explicativo, por meio da revisão integrativa da literatura (RIL) sobre publicações nacionais e internacionais em periódicos de representatividade na área médica, indexados base de dados MEDLINE, Pubmed, dentro do período de tempo delimitado para esta pesquisa, de 2013 a 2019, com análise dos descritores: Cirurgia Bariátrica; Cuidados Perioperatórios; Mortalidade; Morbidade (Bariatric Surgery; Perioperative care; Mortality; Morbidity).

Após utilizar os filtros dos artigos publicados nos últimos cinco anos e artigos completos. Desses, restaram 110 artigos, nos quais foram selecionados 11 artigos, de acordo com o objetivo proposto no trabalho. Os artigos que não se encaixavam na proposta do projeto foram descartados, restringindo ainda mais o número de artigos, estes sendo usados em sua integralidade para a elaboração do presente trabalho.

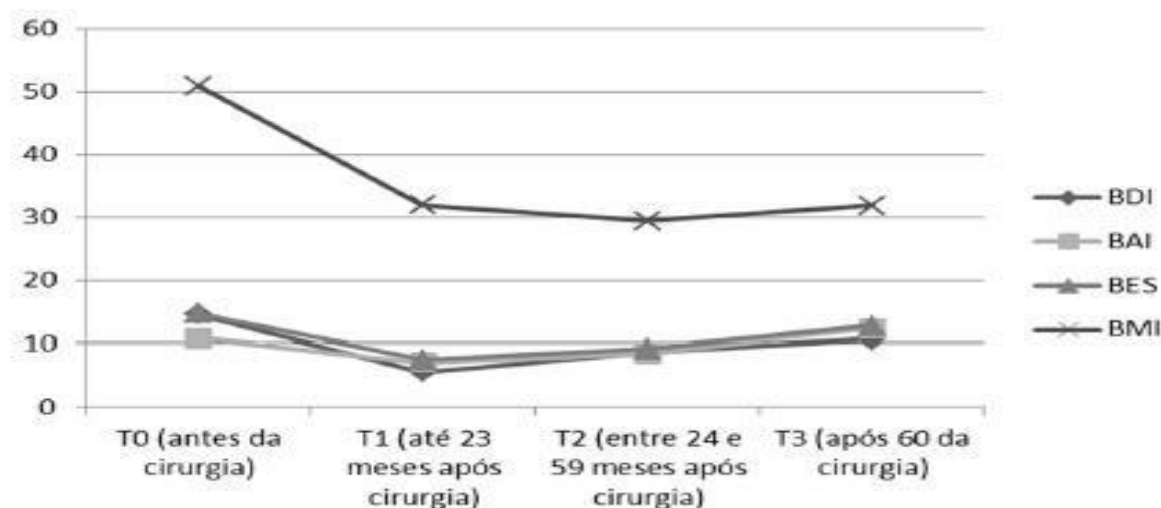
RESULTADOS

Os resultados da operação muitas vezes não satisfatório, reaquisição de peso,

desapontamento com as limitações na dieta e os diversos cuidados exigidos no pós-operatório são fatores relacionados ao risco de suicídio no pós-operatório⁹.

A Figura 2 apresenta os resultados relativos às pontuações médias dos pacientes no Inventário Beck de Depressão (BDI), Inventário Beck de Ansiedade (BAI) e Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP)¹⁰.

Figura 2 – Gráfico de valores.



Fonte: Ribeiro G, Giapietro HB, Belarmino LB, Salgado JW. Depressão, ansiedade e compulsão alimentar antes e após cirurgia bariátrica: problemas que persistem. ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig. 2018. 31 (1): e1 356.

A figura traz os valores médios de IMC e pontuação no BDI, BAI e ECAP¹⁰. Comparando-se os valores de IMC antes e após a cirurgia, os resultados apontam para perda significativa de peso em todos os tempos (T1, T2 e T3). No entanto, ao se comparar os diferentes tempos de pós-operatório, observa-se que a maior quantidade de peso perdido se concentra até os 23 meses e que, depois disso, a tendência é que ele se estabilize entre 23 e 59 meses e, depois de 60 meses, que ele volte a aumentar gradativamente. Nota-se que a perda de peso e mesmo a manutenção do peso perdido parece um desafio significativo a ser alcançado pelos pacientes operados. Em termos de IMC, apesar dos pacientes não terem voltado ao IMC pré-operatório, mostrando assim, os resultados favoráveis da operação, não há dúvida quanto à necessidade de acompanhamento e cuidado ao longo de toda a vida, como parte da exigência de tratamento de toda doença crônica¹⁰.

Com relação aos indicadores de ansiedade, depressão e compulsão alimentar, observou-se diminuição de todos os sintomas em T1, apontando para melhoras significativas nos primeiros 23 meses após a operação, como demonstrado em outros estudos de follow-up. Já em T2 e em T3, houve aumento de todos os indicadores, apontando piora de sintomas de ansiedade, depressão e compulsão alimentar. Esses

resultados demonstram a importância de buscar entender com maior clareza o impacto que tem as oscilações de peso para as pessoas, neste caso, vivenciadas pela cirurgia bariátrica. Além disso, apontam para a importância de intervenções apropriadas ao longo do tempo, mesmo após a perda de peso¹⁰.

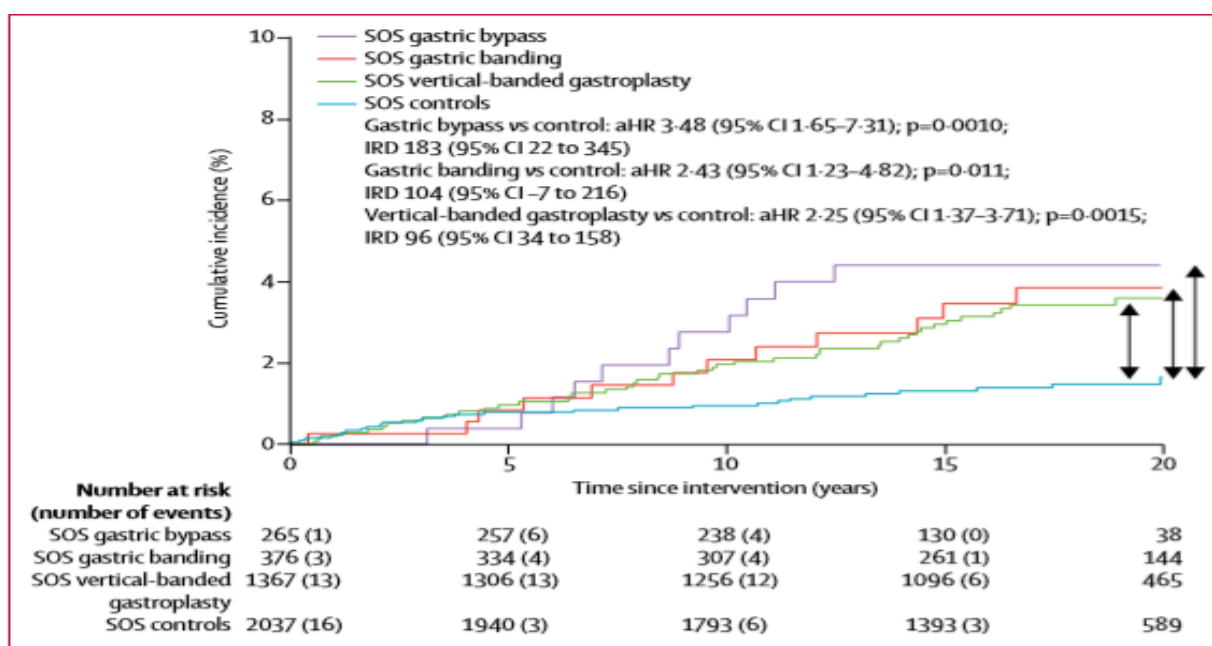
Outro ponto a ser destacado, é a relação do uso e consumo de álcool nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica pelo aumento de até 6,5% no desenvolvimento de problemas relacionados ao abuso de álcool. Dentre os problemas, destaca-se a possibilidade de transferência do comer compulsivo pelo abuso do álcool¹¹. Os indivíduos mais afetados são do sexo masculino, mais jovens e naqueles que, no pré-operatório, apresentavam consumo regular de bebidas alcoólicas, tabagismo ou uso de drogas ilícitas¹².

O aumento da vulnerabilidade dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica ao alcoolismo ocorre em decorrência de modificações na farmacocinética e metabolismo do álcool após o procedimento. Essas alterações incluem redução da concentração de álcool desidrogenase e o rápido esvaziamento gástrico, que resultam na absorção acelerada do álcool e maior intervalo para metabolização e eliminação dessa substância¹³.

Um estudo percebeu que mesmo com a perda de peso e melhora das comorbidades após a cirurgia bariátrica, indivíduos com obesidade grave apresentaram o suicídio como importante causa de óbito. Problemas de imagem corporal e depressão presentes no pré-operatório que, em geral, melhoram nos primeiros meses de pós-operatório podem readquirir maior gravidade ao longo do tempo e contribuir para maior risco de suicídios¹³.

Suécia, foi comparado o risco de suicídio e automutilação não fatal após cirurgia bariátrica e tratamento não cirúrgico da obesidade em duas grandes coortes pareadas e, em ambos, os pacientes tratados com cirurgia tiveram um risco aumentado. No estudo, os pacientes tratados com cirurgia tiveram quase o dobro da prevalência de histórico de automutilação na linha de base comparado com os controles, e essa história é fortemente relacionada a eventos futuros¹⁴.

Figura 3 – Análise de Kaplan-Meier



Fonte: Neovius M, et al. Risk of suicide and non-fatal self-harm after bariatric surgery: results from two matched cohort studies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. [s.l.], v. 6, n. 3, p. 197-207. Mar. 2018. Elsevier BV.

A figura 3 apresenta os índices segundo a análise de Kaplan-Meier do suicídio e automutilação não fatal no estudo SOS, por tipo de procedimento primário. O eixo y foi truncado. A apuração de casos de atendimento hospitalar e registro de causas de morte somente porque o componente de atendimento ambulatorial foi adicionado em 1º de janeiro de 2001, e o *bypass* gástrico foi usado mais na parte posterior do SOS período de recrutamento. SOS = Obesos Suecos. A HR = taxa de risco ajustada. IRD = diferença da taxa de incidência por 100 000 pessoas-ano¹⁴.

A ideação suicida emergente é avaliada para tratamentos medicamentosos, mas não para procedimentos cirúrgicos bariátricos, o que não é adequado. Reconhecer que os riscos pós-cirúrgicos são altos, e não simplesmente culpar o estado psicológico do paciente e a má adaptação psicossocial pós-cirúrgica.

Torna-se importante ampliar a aceitação da cirurgia bariátrica como padrão de atendimento, precisando entender e atenuar os riscos, e não focando apenas nos benefícios¹⁵.

CONCLUSÃO

O crescente número de obesos no mundo constitui-se um sério problema de saúde pública, especialmente, em razão da complexidade da situação de "ser obeso" tratando-se de um fenômeno de difícil manejo. A cirurgia bariátrica tornou-se cada vez mais frequente sendo considerada um tratamento eficiente no combate à obesidade e suas comorbidades. Embora tenha muitos benefícios, não é isenta de desfechos

negativos. Percebe-se o desafio que as políticas públicas de saúde estão enfrentando para que haja a prevenção da obesidade, diminuindo, sensivelmente, o número de pessoas que venham a necessitar do procedimento cirúrgico para solução dos seus problemas

A decisão pelo tratamento cirúrgico se caracteriza como a alternativa final no processo de busca para a cura da obesidade, na expectativa de uma qualidade de vida e maior satisfação com seu corpo. A cirurgia, apesar de todas as limitações no início da recuperação pós-operatória, pelo fato de facilitar a redução de peso de imediato, promove condições para melhorar aspectos físicos, emocionais e sociais em curto prazo.

Entretanto, em termos de saúde integral, o resultado positivo da cirurgia não deve ser considerado somente pela perda de peso. A análise do processo cirúrgico envolve o desafio de o sujeito ter o livre arbítrio para construir a qualidade da sua vida cotidiana em sua plenitude e poder tornar realidade o desaparecimento das doenças associadas. Há casos em que o indivíduo operado continua convivendo - e sofrendo - com fatores que o levaram à obesidade e às suas consequências. Como demonstrado no estudo, o alcoolismo, a depressão e a ideação suicida são sinais de alerta podendo ocorrer devido à alta carga psicológica e mudanças metabólicas decorrentes da cirurgia bariátrica. Portanto, fica clara a importância e necessidade de uma abordagem multiprofissional em todo o processo, garantindo desde uma boa avaliação para indicação cirúrgica, até o controle das possíveis complicações pós-operatórias.

Em virtude dessas considerações, entende-se que os critérios estabelecidos devam ser rigorosamente considerados na indicação da intervenção cirúrgica, assegurando que essa seja a última alternativa de tratamento para o caso analisado.

É imprescindível que haja assistência multiprofissional nas fases pré e pós-cirúrgica, haja vista a necessidade de ações de cuidado integral que atendam as expectativas do indivíduo com relação a mudanças estéticas de seu corpo, suas limitações e possíveis consequências da cirurgia, considerando a individualidade de cada sujeito e seu contexto socioeconômico.

O sucesso é mensurado desde o ato cirúrgico sem complicações, a redução acentuada do peso, e pela incorporação do paciente a hábitos saudáveis de vida cotidiana. O resultado é positivo quando há remissão ou melhora das afecções associadas (hipertensão, diabetes, dislipidemia, problemas ortopédicos e apneia do sono, entre outras), incrementos na qualidade de vida, especialmente os advindos da ressignificação de valores sobre a autoimagem e de hábitos cotidianos para superação

dos problemas psicossociais.

Desta forma, a cirurgia pode ser vista como uma oportunidade para melhorar a vida do indivíduo obeso, contudo é necessário deixar evidente que é uma alternativa que exigirá, por um longo período de tempo, muito empenho da pessoa em questão, desde o acompanhamento médico periódico bem como profissionais para a prestação de cuidados de enfermagem, de psicologia e de nutrição específicas. Sendo importante neste momento a inclusão da família nesse processo.

Por fim, ressalta-se que o caminho para que esta estratégia terapêutica se torne eficiente no tratamento da obesidade mórbida, exige a atuação interdisciplinar pela qual a atenção ao processo saúde-doença dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica seja permeada pelo olhar integrado e sincronizado de profissionais éticos e qualificados para o período pré, trans e pós-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Azim S, Kashyap SR. Bariatric surgery. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. [s.l.]. v. 45, n. 4, p. 905-921. Dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.011>.
2. Eduardo CA, Silva AA, Viana GC, et al. Cirurgia bariátrica: a percepção do paciente frente ao impacto físico, psicológico e social. 2017. 7: e1 173. <https://doi.org/10.19175/recom.v7i0.1173>.
3. Chaim EA, Pareja JC, et al. Preoperative multidisciplinary program for bariatric surgery: a proposal for the Brazilian Public Health System. *Arq. Gastroenterol*. [Internet]. 2017. Mar. [cited 2019. Dec 20]. 54, (1): p. 70-74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032017000100070&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.2017v54n1-14>.
4. Petcu A. Comprehensive care for bariatric surgery patients. *AACN Advanced Critical Care*, [s.l.]. v. 28, n. 3, p. 263-274. Set. 2017. AACN Publishing. <http://dx.doi.org/10.4037/aacnacc2017410>.
5. Piché MÈ, et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Canadian Journal of Cardiology*. [s.l.]. v. 31, n. 2, p. 153-166. Fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.014>.
6. Morgan DJ, Kwok M. Incidence and outcomes after bariatric surgery in older patients: a state-wide data-linked cohort study. *Anz Journal of Surgery*. [s.l.]. v. 87, n. 6, p. 471-476. 29. Nov. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ans.13396>.
7. Lee PC, Dixon J. Bariatric-metabolic surgery: A guide for the primary care physician. *Aust Fam Physician*. 2017. 46 (7): 465-471. PubMed PMID: 28697289.
8. Mendes KD, Sasso RC, Galvão, CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. 2008. Dez. [cited 2019. Dec 20]. 17(4): p.758-764. Acesso em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.

9. Diniz MF, Sander ML, Diniz KS, Bruschi M, Diniz MT. Mortalidade no pós-operatório tardio da derivação gástrica em pacientes do Sistema Único de Saúde: elevada frequência de cirrose alcoólica e suicídios. ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig. [Internet]. 2013. [cited 2019. Dec 20]. 26 (Suppl 1): p. 53-56. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202013000600012&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202013000600012>.
10. Ribeiro G, Giapietro HB, Belarmino LB, Salgado JW. Depressão, ansiedade e compulsão alimentar antes e após cirurgia bariátrica: problemas que persistem. ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig. 2018. 31 (1): e1 356. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1356.
11. Gregorio VD, Lucchese RV, Silva GC, Silva A, Moraes, RC. O padrão de consumo de álcool é alterado após a cirurgia bariátrica? Uma revisão integrativa. ABCD Arq. Bras. Cir. Dig. 2018. 31 (2): e1 378. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1378.
12. King WC, Chen J, Mitchell JE, et al. Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery. JAMA. 2012. 307 (23): p. 2516 – 2525. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.6147>.
13. Heneghan HM, et al. Weighing the evidence for an association between obesity and suicide risk. Surgery for Obesity and Related Diseases. [s.l.]. v. 8, n. 1, p. 98-107. Jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2011.10.007>.
14. Neovius M, et al. Risk of suicide and non-fatal self-harm after bariatric surgery: results from two matched cohort studies. The Lancet Diabetes & Endocrinology. [s.l.], v. 6, n. 3, p. 197-207. Mar. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30437-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30437-0).
15. Dixon JB. Self-harm and suicide after bariatric surgery: time for action. The Lancet Diabetes & Endocrinology. [s.l.]. v. 4, n. 3, p. 199-200. Mar. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)00013-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(16)00013-9).

EPIDEMIOLOGIA E CONDUTAS NA PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA EM TERESÓPOLIS

EPIDEMIOLOGY AND CONDUCT IN HUMAN RABIES PROPHYLAXY IN TERESOPOLIS

Alexandro C. Macedo¹, Selma V. Vidal²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: vírus da raiva; vacinas antirrábicas; profilaxia pós-exposição.
Keywords: rabies virus; rabies vaccines; post-exposure prophylaxis.

RESUMO

Introdução: a raiva humana é um problema de saúde pública, que acomete o homem por meio de mordedura, arranhadura e lambedura de animais infectados. A raiva é uma antroponose de notificação compulsória, com conduta conservadora pautada nas seguintes características: tipo de lesão, condição do animal e prescrição de vacinação/soro pós-exposição. Os casos graves não tratados corretamente podem evoluir com um quadro de encefalite aguda. O Ministério da Saúde, em 2017, alterou o esquema de profilaxia da raiva pós-exposição de 5 para 4 doses da vacina. **Objetivo:** analisar o perfil epidemiológico e condutas profiláticas contra a Raiva Humana, no período de maio de 2018 a maio de 2019 na cidade de Teresópolis. **Métodos:** estudo transversal retrospectivo, quantitativo e descritivo, com a análise documental. Realizado no setor de Imunização da Vigilância Epidemiológica no município de Teresópolis, mediante investigação de 771 Fichas de Notificação da Raiva Humana (SINAN). **Resultados:** emergiram dos dados obtidos 10 tabelas construídas, a partir das categorias pertinentes à averiguação do estudo, discutidas à luz da literatura. **Conclusão:** identificada uma conduta conservadora desapropriada em relação ao número de doses da vacina recomendada pelo MS. A análise evidenciou questões médicas relevantes, como: lesões graves sem a prescrição do soro antirrábico humano; falha na busca ativa e no preenchimento da contra referência na ficha de notificação. Existe a necessidade da capacitação dos profissionais de saúde para uma correta prescrição da vacina e do soro antirrábico humano e preenchimento adequado dessas fichas. Esse estudo evidenciou a necessidade de outras pesquisas relacionadas ao tema.

¹ Aluno do curso de graduação em Medicina Unifeso.dr.alexandrocm@gmail.com

² Doutora em Ética, Bioética e Saúde Coletiva, Professora e orientadora do Curso de Medicina do UNIFESO.

ABSTRACT

Background: human rabies is a public health problem that affects humans through biting, scratching and licking of infected animals. Rabies is an anthroozoonosis of compulsory notification, with conservative conduct based on the following characteristics: type of injury, animal condition and prescription of post-exposure vaccination / serum. Severe cases not properly treated may progress to acute encephalitis. The Ministry of Health in 2017 changed the post-exposure rabies prophylaxis schedule from 5 to 4 doses of the vaccine. **Objectives:** analyze the epidemiological profile and prophylactic conduct against human rabies, from May 2018 to May 2019 in the city of Teresópolis. **Methods:** retrospective, quantitative and descriptive cross-sectional study with documentary analysis. Carried out in the Department of Epidemiological Surveillance Immunization in the city of Teresópolis, through investigation of 771 Human Rabies Notification Cards (SINAN). **Results:** emerged from the data obtained 10 tables constructed from the categories pertinent to the study investigation, discussed in the light of the literature. **Conclusions:** an inappropriate conservative approach regarding the number of doses recommended by the MS was identified. The analysis showed relevant medical issues, such as: serious injuries without prescription of human anti-rabies serum; failed to actively search and fill in the counter reference in the notification form. There is a need for training of health professionals for the correct prescription of the vaccine and human anti-rabies serum and proper filling of these records. This study highlighted the need for further research related to the theme.

INTRODUÇÃO

A raiva humana é um problema de saúde pública¹ que acomete o homem através da mordedura, arranhadura e lambedura de animais infectados², como cães e gatos³. Essa antroozoonose é transmitida por meio do vírus *Rhabdoviridae lyssavirus*^{4, 5}.

A existência de medidas profiláticas pós-exposição e a possibilidade de vacinação de animais domésticos tornaria executável a eliminação dessa enfermidade^{3, 6}. A grande incidência no nosso país⁴, contudo, evidencia a necessidade de uma melhor análise das possíveis falhas no processo de profilaxia da doença. Diversos autores abordam a falha no preenchimento das fichas de notificação^{7, 8}.

Os casos graves não tratados corretamente podem evoluir com um quadro de encefalite aguda¹, apresentando alta mortalidade humana⁷, principalmente nos países em desenvolvimento¹.

Para o controle da doença no país, em 1973 foi criado o Programa Nacional de

Profilaxia da Raiva Humana (PNPR), que culminou na redução dos casos de raiva humana através da vacinação de animais e medidas profiláticas pós-exposição⁸. Dados epidemiológicos, contudo, evidenciam que ainda se trata de uma doença endêmica em diversas regiões do país⁷, apesar do aumento de atendimentos pós-exposição para raiva⁹.

A raiva é uma doença de notificação compulsória, cuja conduta conservadora está pautada em características, tais como: tipo de lesão, condição do animal e prescrição de vacinação/soro pós-exposição¹⁰. O Ministério da Saúde (MS) através de Nota Informativa alterou o esquema de profilaxia da raiva pós-exposição de 5 para 4 doses da vacina no ano de 2017¹¹.

Assim, o presente estudo justifica-se pela importância em discutir a raiva humana e traçar o perfil epidemiológico do município de Teresópolis-RJ, com ênfase nas possíveis falhas no processo de prevenção e profilaxia de doença. Além disso, visa verificar se as condutas realizadas estão condizentes com a nota de 2017 do MS. Por fim, o trabalho destina-se a aprimorar os conhecimentos dos profissionais da saúde sobre a temática.

OBJETIVOS

Buscou elucidar questões relacionadas ao perfil epidemiológico e às condutas dos profissionais realizadas na administração da vacinação e adesão dos pacientes ao tratamento prescrito no município.

Objetivo primário

Analisar o perfil epidemiológico e as condutas realizadas na profilaxia da Raiva Humana, no período de maio de 2018 a maio de 2019 na cidade de Teresópolis.

Objetivos secundários

Analisar se o novo esquema de profilaxia da Raiva Humana pós-exposição de 2017 está sendo realizado pelos profissionais de acordo com o protocolo;

Apresentar os tipos de ferimentos e as regiões anatômicas mais acometidas nos pacientes vítimas da ocorrência com animais;

Verificar se as doses de vacinas/soro prescritas estão sendo realizadas conforme indicação dos profissionais;

Avaliar o preenchimento das fichas de notificação compulsória.

MÉTODO

Consistiu em um estudo com desenho transversal retrospectivo, quantitativo e

descritivo, mediante análise documental.

O estudo foi realizado no setor de Imunização da Vigilância Epidemiológica -, divisão responsável pelo controle da distribuição de soro e vacina contra a raiva, bem como controle das fichas de notificação -, da Secretaria Municipal de Saúde de Teresópolis - região serrana do estado do Rio de Janeiro.

Os critérios de inclusão das fichas de notificações foram os seguintes: Ficha de Investigação Atendimento Antirrábico Humano - Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre maio de 2018 a maio de 2019, na cidade de Teresópolis.

Os critérios de exclusão foram em relação a pacientes que tivessem moradia fora do município, mesmo que vacinados em Teresópolis ou fichas que não contemplassem o período proposto no estudo.

O instrumento de coleta dos dados da pesquisa foi a ficha de notificação contra raiva nos itens de registro pós-exposição.

Foram seguidos os passos da ética em pesquisa, com o encaminhamento do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), de acordo com a Resolução Nº 466/2012 e o estudo foi aprovado pelo CEP sob nº 22094619.8.0000.5247.

A análise dos dados foi realizada mediante a classificação das seguintes categorias: perfil do paciente vítima de acidente com animal: idade, sexo e moradia (zona urbana ou rural); espécie do animal, se o animal é passível de observação e condição do animal; tipo de exposição, localização da lesão, e tipo de ferimento; número de doses da vacina prescrita e administrada e número de doses de soro antirrábico prescrito e administrado. Após a classificação estatística dos achados, foram confeccionadas tabelas, no programa Excel e feita à análise dos resultados obtidos à luz da literatura pertinente.

RESULTADOS

A raiva é uma doença viral caracterizada pela ocorrência de uma encefalite aguda após o vírus atingir o Sistema Nervoso Central (SNC) o que causa um quadro de encefalomielite aguda que se apresenta de forma progressiva, decorrente de sua replicação entre os neurônios, tendo aproximadamente 100% de letalidade^{1, 10, 12}. Sua transmissão pode ocorrer a partir do meio urbano ou rural em quatro ciclos: aéreo, a partir dos morcegos; rural, onde entram animais de produção como bovinos, caprinos; silvestre, que engloba, por exemplo, os saguis, raposas, guaxinins; e o ciclo urbano, que envolve os cães e gatos, mesmo os considerados domésticos, pois muitas vezes têm contato externo com animais que vivem nas ruas e podem ser portadores do vírus^{5, 13, 14}.

A doença ocorre pela inoculação do vírus neurotrópico, quando o mesmo é inoculado no indivíduo, a partir da saliva e secreções de animais infectados por meio de arranhadura, lambeduras e principalmente por mordedura^{2, 5, 7, 10}.

Considerando a epidemiologia, a raiva tem alta incidência em quase todos os países e continentes, exceto Oceania e Antártida⁵. No Brasil, a raiva é considerada uma endemia com variações entre as diversas regiões do país, embora tenha sido observada uma queda nos casos registrados. No período de 2010 a 2018 foram registrados 36 casos de raiva humana no país^{5, 12}.

A raiva é considerada uma importante causa de mortalidade humana no mundo, tratando-se de um grande desafio para as autoridades sanitárias¹⁴.

Em 2005 dezenas de casos de raiva humana eram registrados anualmente no país, no ano de 2006 o número de casos caiu significativamente. Já em 2014, cerca de 40 a 70 mil pessoas morreram devido à raiva humana em países em desenvolvimento e aproximadamente 10 milhões de pessoas receberam profilaxia antirrábica por ano, o que mostra um aumento de atendimentos pós-exposição⁵.

No ano de 2016 no Brasil, não houve registro de raiva humana causada por cão ou gato, porém considera-se a existência de dois fatores significativos: (1) subnotificação e (2) notificações com registros incorretos, o que poderia vir a invalidar esse dado⁵.

Com relação às manifestações clínicas nos animais, constata-se, que ocorrem após o período de incubação, variando de acordo com o animal transmissor. Em cães dura cerca de 40 a 120 dias, em herbívoros de 25 a 90 dias e quirópteros (animais noturnos, p.ex. morcegos) tem o período prolongado, ainda sem informação correta⁵.

A pessoa infectada pode apresentar mal-estar geral, um discreto aumento de temperatura, anorexia, cefaleia, náuseas, dor de garganta, entorpecimento, irritabilidade, inquietude e sensação de angústia. Podem ainda ocorrer linfadenopatia, por vezes dolorosa à palpação, hiperestesia e parestesia no trajeto de nervos periféricos, próximos ao local da mordedura, bem como alterações do comportamento^{5, 12}.

As manifestações podem evoluir com hiperexcitabilidade, febre, delírios, espasmos musculares involuntários generalizados, inclusive em laringe, faringe e língua quando o paciente vê ou tenta ingerir líquido, apresentando sialorreia intensa e pode evoluir com convulsões. Os espasmos musculares causam um quadro de paralisia, e levam às alterações cardiorrespiratórias, com retenção urinária, disfagia, aerofobia, hiperacusia e fotofobia. O paciente pode alternar estados de consciência e confusão mental, evoluindo para quadro comatoso, até o óbito, período que varia em média de 2

a 7 dias⁵.

O diagnóstico é realizado a partir da confirmação laboratorial. Tal informação pode ser obtida pelo exame da Imuno Fluorescência Direta (IFD) em amostras de tecido bulbar de folículos pilosos; por biopsia de pele da região cervical, raspado de mucosa lingual (*Swab*) ou de tecidos de impressão de córnea; Prova Biológica (PB) por isolamento do vírus com a inoculação do mesmo em camundongos ou cultura de células; detecção de anticorpos específicos no líquido cefalorraquidiano ou soro em pacientes sem confirmação de vacinação antirrábica; Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em que há detecção e identificação de RNA do vírus⁵.

É necessário, sempre que possível, a autópsia do animal para a confirmação diagnóstica, a fim de obter uma amostra do SNC (cérebro, cerebelo e medula) e encaminhar ao laboratório. Diante de condições não favoráveis para refrigeração da amostra deve-se conservar o material em solução salina com glicerina a 50%, em recipientes rígidos e bem fechados, identificados como de risco biológico e anexada cópia da Ficha de Investigação⁵.

A anamnese do paciente deve ser realizada na presença de acompanhante e deve ser bem documentada, destacando principalmente os sintomas prodrômicos, antecedentes epidemiológicos e vacinais. Durante o exame físico é preciso avaliar a presença de hiperacusia, hiperosmia, fotofobia, aerofobia, hidrofobia e alterações do comportamento⁵.

Existem diversas formas de prevenção e controle da doença, entre elas estão a vacina da raiva humana inativada que pode ser administrada por via intramuscular (IM) profunda com dose de 0,5 ml e 1 ml (depende do fabricante), em região deltóide ou vasto lateral da coxa (crianças até 2 anos), e está contra indicada na região glútea. Pode também ser administrada por via intradérmica (ID) com dose de 0,1ml. Não existe contraindicação da vacina, por tratar-se da prevenção de uma doença letal^{5, 15}. Outra forma é a profilaxia pré-exposição que é indicada para pessoas que foram expostas ao vírus, ou que vivem sob-risco de exposição, como profissionais em contato com animais e turistas em áreas onde a doença não está controlada^{5, 12, 15}.

O Soro Antirrábico (SAR) é indicado aos pacientes imunodeprimidos e no caso de dúvida na avaliação no cumprimento do esquema profilático. Segundo Brasil (2019) o “SAR não deve ser utilizado em situação de reexposição ao vírus da raiva”. Sua dose máxima é de 3.000 UI e 40 UI/kg, devendo ser administrada em diferentes músculos. A forma correta da administração é a infiltração do soro na maior quantidade possível

permitida para cada região anatômica. Em caso de múltiplas lesões a dose pode ser diluída com soro fisiológico, em no máximo 3 vezes a quantidade indicada para que seja possível infiltrar em todas as lesões. Não se deve aplicar o soro na mesma região em que foi aplicada a vacina^{5, 12}.

Após exposição deve-se realizar a limpeza imediata do ferimento com água corrente e sabão, de forma cuidadosa e o mais rápido possível. Após a lavagem, está indicado o uso de antisséptico, uma única vez para inativação do vírus da raiva (livinilpirrolidona - iodo, por exemplo, o polvidine ou gluconato de clorexidine ou álcool-iodado). Recomenda-se a vacinação contra o tétano em caso de pacientes não vacinados e uso de antibiótico nos casos indicados, após avaliação médica⁵.

A Vacina Humana contra a Raiva (VARH vero) pós-exposição consiste no seguinte esquema: 4 doses (0, 3, 7, 14 dias) por via IM profunda com dose de 0,5mL no músculo deltóide ou vasto lateral da coxa (em crianças até 2 anos). Em situações especiais pode-se aplicar o esquema por via ID fracionando o frasco ampola para 0,1ml/dose, no músculo deltóide em 4 doses^{5, 15}.

É relevante para o diagnóstico e tratamento, a identificação do animal agressor. Em casos de cães e gatos o animal deve ser observado com a finalidade de identificar possíveis sinais de raiva, bem como, se o ataque foi causado por defesa ou se está relacionado à doença. O animal deve ser observado por 10 dias e caso permaneça vivo e saudável, não há risco de transmissão do vírus⁵.

Outras características do animal são importantes para classificar o evento, como de baixo ou alto risco. Deve-se, assim, buscar informações quanto à sua origem, estando atento para áreas endêmicas, além de analisar se o mesmo vive na rua ou em domicílio, tendo ou não contato com outros animais de rua⁵. Os gatos merecem maior atenção, pois possuem instinto predador e mesmo os que vivem em domicílio costumam capturar morcegos e pequenos roedores que podem estar contaminados¹⁶.

Os acidentes com animais silvestres são classificados como de alto risco. No caso do morcego, por exemplo, o risco de transmissão é elevado, independentemente da espécie e da gravidade do ferimento, por isso, acidentes como esse demandam cuidados rigorosos¹².

Os contatos com roedores e lagomorfos como ratazana de esgoto, rato de telhado, camundongo, cobaia ou porquinho-da-índia, hamster e coelho, sejam eles urbanos ou de criação, são classificados como de baixo risco e, sendo assim, não está indicada profilaxia¹².

Outras características específicas apresentam relevância na classificação das exposições e, conseqüentemente, nas demandas a serem adotadas. Compreende-se como acidentes leves os ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos, polpas digitais e planta dos pés) que ocorrem em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente e em casos de lambedura de pele com lesões superficiais¹².

Já os ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé, ferimentos profundos, múltiplos ou extensos em qualquer região do corpo; lambedura de mucosas, lambedura de pele, onde já existe lesão grave, ferimento profundo causado por unha de animais, e/ou qualquer ferimento por morcego são categorizados como graves¹².

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) tem como objetivo registrar e processar os dados sobre agravos de notificação em todo o país, possibilitando a análise de indicadores como morbidade, além de definição das condutas adotadas. Tal sistema foi desenvolvido no início de 1990, e implantado em 1992, com ampliação gradativa e regulamentação pela portaria de 1998^{14, 17}.

Todo caso considerado suspeito ou confirmado de raiva humana deve ser notificado imediatamente nas esferas: municipal, estadual e federal, com preenchimento adequado e do envio da Ficha de Investigação^{14, 17}.

Os profissionais de saúde precisam estar aptos para notificar a ocorrência de acidentes, de forma que ocorra redução no número de sub-registros e notificações preenchidas incorretamente, além de possibilitar o desenvolvimento de novas táticas de combate ao vírus da raiva^{14, 18, 19}.

DISCUSSÃO

Nesta pesquisa foram avaliadas 771 fichas de notificações de agravos pelo SINAN ocorridas no município de Teresópolis entre maio de 2018 e maio de 2019. A população atendida teve seu perfil epidemiológico traçado avaliando: sexo, idade e localização da residência. A classificação da faixa etária foi estabelecida de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) para países em desenvolvimento: criança 0-9 anos; adolescência 10-19 anos; adultos 20-59 anos e idosos acima de 60 anos². A faixa etária mais afetada foi a dos 20 aos 59 anos^{6, 18, 19}, o que corrobora com os dados encontrados na literatura.

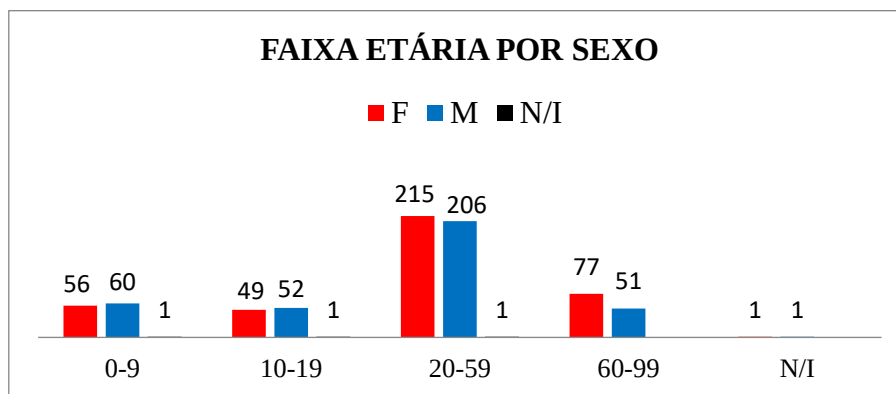


Tabela 1. Distribuição dos agravos por animais, segundo idade, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

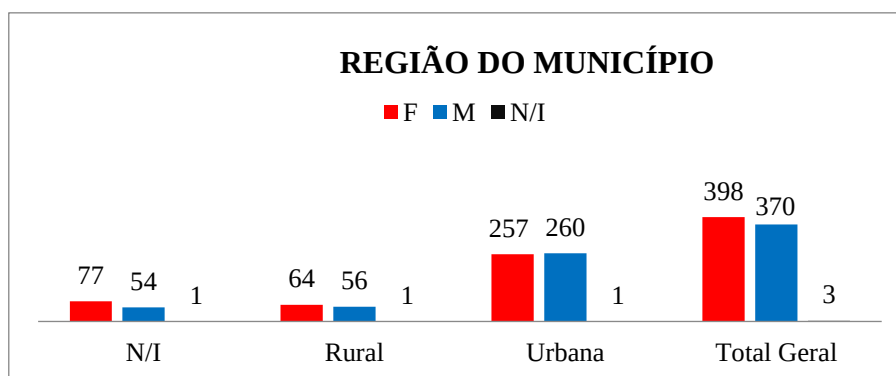


Tabela 2. Distribuição dos agravos por animais, segundo zona de notificação, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

Na categoria de análise a distribuição entre os sexos foi homogênea, foram verificadas 398 fichas do sexo feminino (52%) e 370 fichas do sexo masculino (48%) e em três fichas não havia informação quanto ao sexo. Quanto à faixa etária, a maior frequência (421 fichas) ocorreu em adultos. A distribuição dos casos segundo a região da notificação revelou que 518 ocorreram na zona urbana e 121 casos na zona rural. Considera-se relevante a ausência de identificação em 132 fichas.

Identificou-se no estudo, que os cães foram responsáveis por 76% das agressões, seguidos por felinos 20%, desses 64% foram classificados como sadios^{2, 3, 19}.

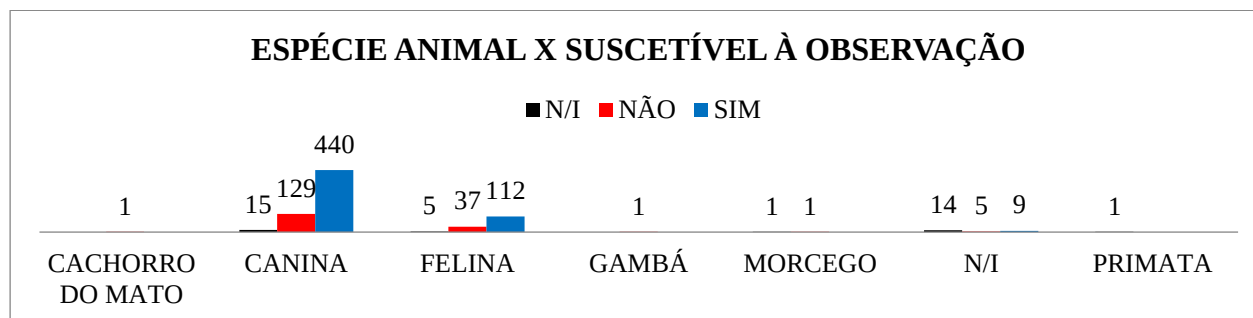


Tabela 3. Distribuição dos agravos por animais, segundo espécie animal x suscetível à observação, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

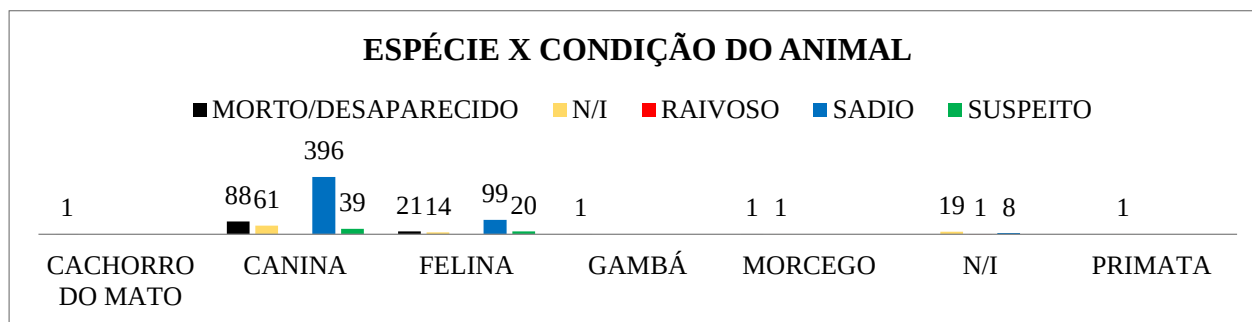


Tabela 4. Distribuição dos agravos por animais, segundo espécie x condição do animal, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

Ocorreu prevalência de agressões por cães representando 584 casos, seguidos de 154 atrelados a acidentes com felinos. Desses, a maioria foi suscetível à observação dos animais e declarados como sadios. Nesses eventos, a conduta recomendada é a administração de vacina de forma reduzida (2 doses). O paciente deve observar se o animal apresenta alterações clínicas nos próximos 10 dias após o acidente.

Quanto ao tipo de exposição (n=771), a mordedura apresentou maior incidência e prevalência (81%), seguida por arranhadura (14%). Os ferimentos na maioria das vezes ocorreram em mãos e pés (42%), cabeça/pescoço (8%) totalizando 50% de ferimentos potencialmente graves, em pacientes 0-9 anos (n= 65), 10-19 anos (n= 49), pessoas adultas 20-59 anos (n= 236) e idosas >60 anos (n= 75), agredidas por animais. Os acidentes por arranhadura ou a lambedura podem traduzir em subnotificações devido à falta de informação por parte da população. Os dados explicitados nas tabelas 5 e 6 estão de acordo com resultados de estudos semelhantes^{2, 6, 18}.

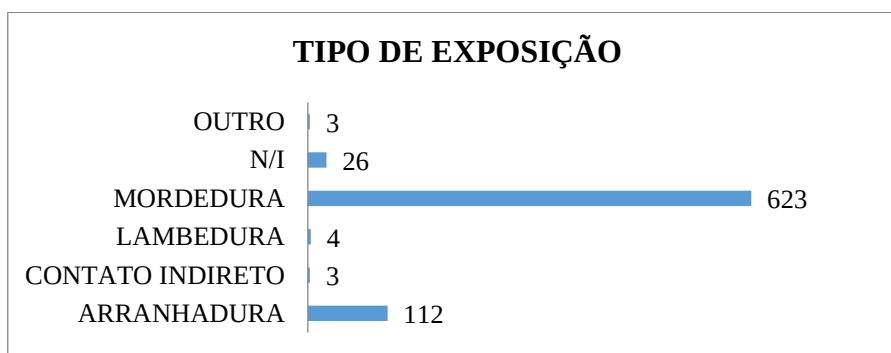


Tabela 5. Distribuição dos agravos por animais, segundo tipo de exposição, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

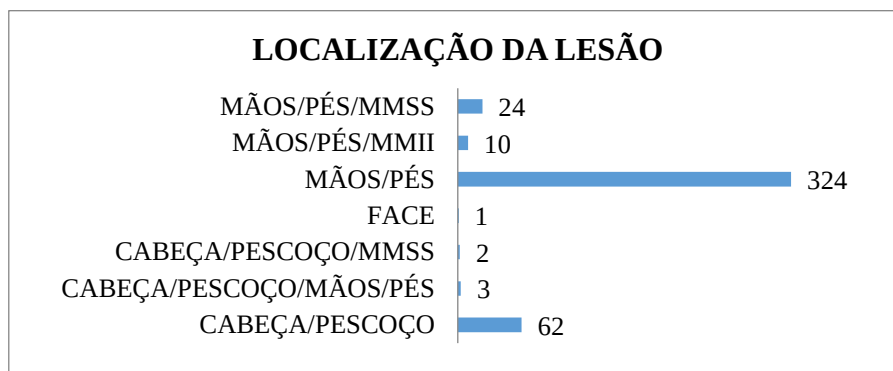


Tabela 6. Distribuição dos agravos por animais, segundo localização da lesão, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

Os ferimentos classificados como múltiplos estiveram presentes em (47%) dos casos, porém, isso não é um consenso na literatura⁶. Nos casos de ferimentos múltiplos houve predomínio de lesões superficiais (24%).

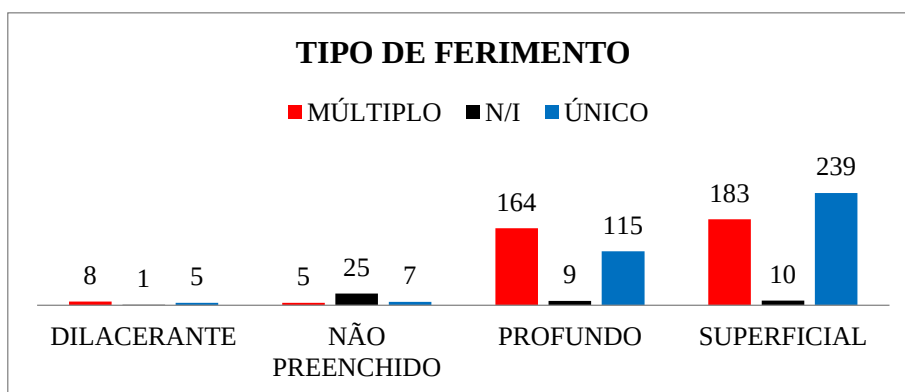


Tabela 7. Distribuição dos agravos por animais, segundo tipo de ferimento, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

No que concerne ao tratamento clínico indicado, o estudo revelou que a observação do animal e observação animal mais vacina -, essas estão presentes em 71% dos atendimentos. Sendo assim, condutas indicadas, segundo o MS, acarretam o número de doses vacinais reduzidas de 4 para 2 doses. O MS realizou estudo semelhante, em que os resultados obtidos ressaltam que 79% das condutas que seguiram o protocolo, foram realizadas corretamente³.

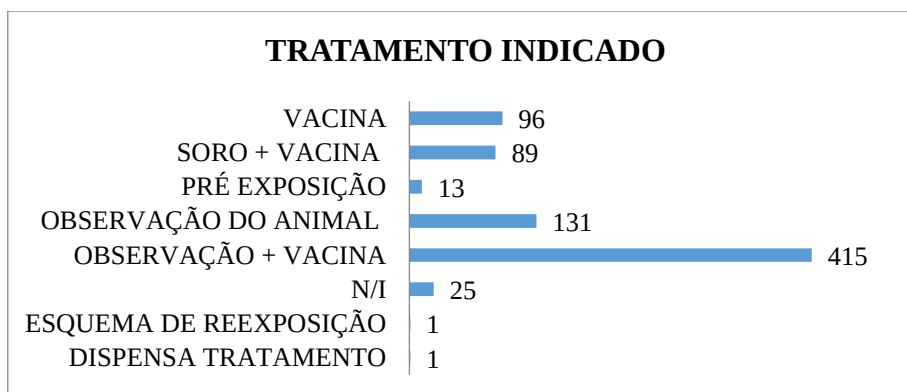


Tabela 8. Distribuição dos agravos por animais, segundo tratamento indicado, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

A não observância dos protocolos do MS com relação à conduta conservadora pode representar maiores gastos no sistema de saúde⁷.

Foi identificado nas Fichas de Notificações analisadas nessa pesquisa que 36% dos atendimentos teriam indicação do tratamento com soro profilático, porém somente 12% foram prescritos, e desses apenas 1% foi devidamente registrado como realizado nas fichas de notificação. Salienta-se a relevância desse resultado, em que se constatou a negligência da indicação do soro prescrito pelo profissional, fato observado em outras pesquisas¹⁸.

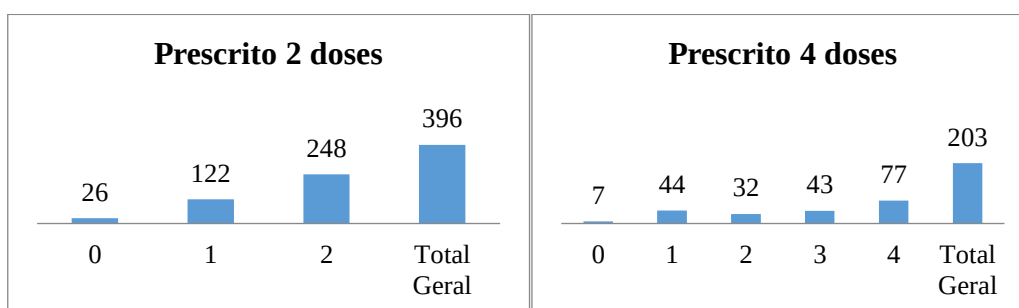


Tabela 9. Distribuição dos agravos por animais, segundo dose prescrita x aplicada, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

Em 2017 o Ministério da Saúde através de Nota Informativa alterou o esquema de profilaxia da raiva pós-exposição de 5 para 4 doses da vacina¹¹. No período analisado ocorreu a indicação de 5 doses, 1 vez.

Quando prescrito 2 doses da vacina (n=396) 63% aderiram o tratamento, 31% receberam 1 dose e 7% não realizaram a vacina prescrita. Ao analisar a prescrição de 4 doses da vacina (n=203) 38% aderiram ao tratamento proposto, 21% receberam 3 doses, 16% receberam 2 doses, 22% receberam 1 dose e 3% não receberam vacina prescrita. Revelando baixa adesão ao tratamento prescrito pelos profissionais. A busca ativa é realizada por contato telefônico e deve estar registrada na ficha, porém muitas dessas não apresentavam o preenchimento correto dos dados da pessoa e/ou houve tentativa de contato telefônico, mas sem êxito.

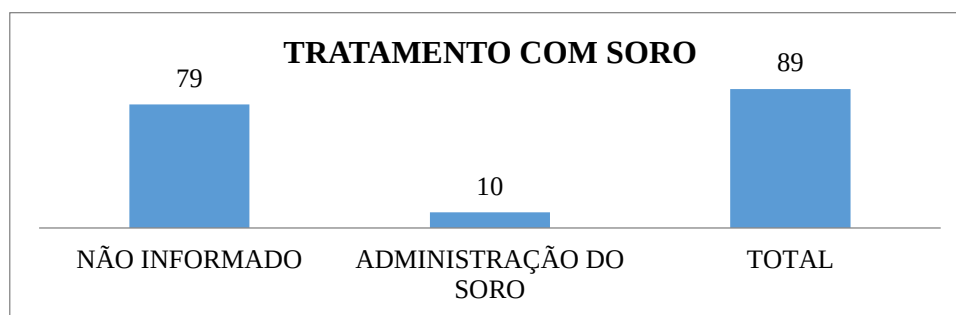


Tabela 10. Distribuição dos agravos por animais, segundo tratamento com soro, no período de maio de 2018 a maio de 2019. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – Teresópolis-RJ

As tabelas 9 e 10 evidenciam a baixa adesão ao tratamento prescrito, fato que pode estar relacionado ao encaminhamento do paciente a instituição de referência do município de Teresópolis - Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCT-CO). Verificou-se que nas fichas de notificação não foram registradas a contra referência da confirmação de administração do soro antirrábico. O número de fichas com respostas ignoradas foi elevado, sendo assim, a capacitação e sensibilização dos profissionais de saúde é relevante para o preenchimento completo das fichas de notificação^{18, 19}.

CONCLUSÃO

A análise do perfil dos indivíduos revelou pequena prevalência do sexo feminino 52%. A faixa etária mais acometida foi 20-59 anos e a distribuição dos casos segundo região da moradia registrada revelou que 518 fichas ocorreram na zona urbana, destacando uma baixa ocorrência na zona rural ou uma possível subnotificação.

As mãos e os pés foram às regiões anatômicas mais acometidas 42%, somadas as lesões na cabeça e pescoço 8%, que totalizaram 50%, das 771 fichas analisadas. Essas regiões determinam lesões potencialmente graves, segundo o MS. Essa prevalência pode estar relacionada com mecanismos de defesa do indivíduo no momento de ataque do animal.

Com relação ao animal agressor, o estudo revelou prioritariamente ataque por cão, seguido por felino, o fato dos animais agressores serem suscetível à observação e com estado geral saudável, a conduta recomendada é a administração da vacina de forma reduzida (2 doses) e o paciente deve observar se o animal irá apresentar alterações clínicas nos próximos 10 dias após o acidente, fato que determina a prescrição reduzida de vacina/soro antirrábico.

Para definição da conduta terapêutica é necessário avaliar o tipo de ferimento, sendo a mordedura o evento de maior prevalência, seguida por arranhadura. Nas fichas analisadas quanto à profundidade do ferimento, constou na maioria das ocorrências as lesões superficiais e únicas. É necessário, contudo, que cada caso seja avaliado individualmente, quanto a sua gravidade no que tange à prescrição do tratamento.

O estudo revelou baixa adesão das pessoas acidentadas ao tratamento com vacina e soro antirrábico, porém esse dado pode refletir a falta de registro nas fichas de notificação, assim como, a ausência da contra referência entre os profissionais. Com a finalidade de desenvolver uma melhor assistência deve-se investir em educação continuada para os profissionais de saúde, de forma a capacita-los sobre a relevância

epidemiológica do preenchimento completo e correto das fichas de notificação. Outras medidas sugeridas a partir desse estudo são: ficha de notificação eletrônica, a descentralização do atendimento sorológico, registro da referência e contra referência na comunicação entre as instituições envolvidas e aperfeiçoamento do fluxo de atendimento e da busca ativa dos faltosos do tratamento.

Dos 771 casos analisados houve somente 1, em que foram prescritas 5 doses de vacina antirrábica administradas em desacordo com protocolo do MS de 2017 que estabelece 4 doses como quantidade máxima de administração. A raiva é uma doença sob controle no Brasil, entretanto, casos graves não tratados corretamente podem evoluir com um quadro de encefalite aguda e óbito. É importante que as medidas de vacinação pós-exposição nas doses corretas sejam intensificadas.

REFERÊNCIAS

1. Mota RSSD, Schuch LFD, Schuch DGM, Osmari CP, Guimarães TG. Perfil da profilaxia antirrábica humana pré-exposição no estado do Rio Grande do Sul, 2007-2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016; 25, 511-518. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ress/2016.v25n3/511-518/pt/>
2. Azevedo JPD, Oliveira JCPD, Palmeira PDA, Formiga NVL, Barbosa VSDA. Avaliação dos atendimentos da profilaxia antirrábica humana em um município da Paraíba. *Cadernos Saúde Coletiva*, 2018; 26(1), 7-14. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018000100007&script=sci_arttext&tlng=pt
3. Moriwaki AM, Masukawa MDLT, Uchimura NS, Santana RG, Uchimura TT. Avaliação da profilaxia no primeiro atendimento pós-exposição ao vírus da raiva. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2013; 26(5), 428-435. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3070/307029420005.pdf>
4. Castro SMR, Saavedra BCR, Saavedra BHR. Encefalite rábica: série de casos clínicos. *Gac Med Bol*. 2015; Dic [citado 2019 Sep 17]; 38 (2): 66-69. Disponível em: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1012-29662015000200014&script=sci_arttext
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília, DF, 2019. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>
6. Figueira ADC, Cardoso MD, Ferreira LOC. Profilaxia antirrábica humana: uma análise exploratória dos atendimentos ocorridos em Salgueiro-PE, no ano de 2007. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2011; 20(2), 233-244. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742011000200012&script=sci_arttext&tlng=es
7. Cabral KC, Oliveira MA, Diniz SA, Haddad JP, Matos JC, Oliveira TM, Silva MX. Avaliação do tratamento antirrábico humano pós-exposição, associado a acidentes com cães. *Arq. bras. med. vet. zootec*, 2018; 682-688. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010209352018000300682&lng=pt&nrm=isso&tlng=pt

8. Silva GMD, Brandespim DF, Rocha MDGD, Leite RMB, Oliveira JMBD. Notificações de atendimento antirrábico humano na população do município de Garanhuns, Estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2007 a 2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2013; 22(1), 95-102. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742013000100010&script=sci_arttext
9. Frias DFR, Nunes JOR, Carvalho AAB. Proposta de nova metodologia de apoio para indicação racional de profilaxia antirrábica humana pós-exposição. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 2016; 20(1). Disponível em: <https://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/4955/3274>
10. Brandespim DF, Silva GMD, Pinheiro JJW, Viana MLXDB, Rocha MDGD. Análise epidemiológica das agressões causadas por animais e do tratamento antirrábico humano no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2006. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 2012; 71(2), 424-428. Disponível em: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S007398552012000200029&lng=pt&tlng=pt
11. Ministério da Saúde (BR). Portal do Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/04/Nota-Informativa-N-26_SEI_2017_CGPNI_DEVIT_SVS_MS.pdf
12. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Normas técnicas de profilaxia da raiva humana / ministério de saúde, secretária de vigilância em saúde, departamento de vigilância epidemiologia – Brasília: ministério da saúde, 2014.60 p. : il. - (Série A Normas e Manuais Técnico) Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf>
13. Lima AMA, Alves LC, Faustino MADG, Lira NMSD. Percepção sobre o conhecimento e profilaxia das zoonoses e posse responsável em pais de alunos do pré-escolar de escolas situadas na comunidade localizada no bairro de Dois Irmãos na cidade do Recife (PE). *Ciência & saúde coletiva*, 2010; 15, 1457-1464. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000700057
14. Frias DFR, Lages SLS, Carvalho AAB. Avaliação da conduta de profilaxia antirrábica indicada para pessoas envolvidas em agravos com cães e gatos no município de Jaboticabal, SP, no período de 2000 a 2006. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2011; 14, 722-732. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2011.v14n4/722-732/>
15. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, & Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2011. Normas técnicas de profilaxia da raiva humana. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_raiva_humana.pdf
16. Genaro G. Gato doméstico: futuro desafio para controle da raiva em áreas urbanas?. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2010; 30(2), 186-189. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100736X2010000200015&script=sci_arttext&tlng=es
17. Wada MY, Rocha SM, Maia-Elkhoury ANS. Situação da raiva no Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2011; 20(4), 509-518. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742011000400010&script=sci_abstract
18. Veloso RD, Aerts DRGDC, Fetzter LO, Anjos CBD, Sangiovanni JC. Perfil

epidemiológico do atendimento antirrábico humano em Porto Alegre, RS, Brasil. *Ciência & saúde coletiva*, 2011; 16, 4875-4884. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S141381232011001300036&script=sci_arttext&tlng=en

19. Santos CVBD, Melo RBD, Brandespim DF. Perfil dos atendimentos antirrábicos humanos no agreste pernambucano, 2010-2012. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2017; 26, 161-168. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S223796222017000100161&script=sci_arttext&tlng=es

GASTROPLASTIA ENDOSCÓPICA VERTICAL NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

VERTICAL ENDOSCOPIC GASTROPLASTY IN THE TREATMENT OF OBESITY

Vitor de Ávila Haddad¹; Flavio Eduardo F. Morgado²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: obesidade, redução gástrica, gastroplastia endoscópica, endoscopia bariátrica.
Keywords: obesity, gastric reduction, endoscopic gastroplasty, bariatric endoscopy

RESUMO

Introdução: A obesidade vem aumentando de maneira preocupante, atingindo a sociedade moderna. Metade da população brasileira está acima do peso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) e 17,5% com algum grau de obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). A obesidade pode levar a diabetes, cardiopatias, dislipidemias entre outros. Seu tratamento pode ser feito de acordo com o grau de obesidade. A cirurgia bariátrica tem indicação bem estabelecida nos casos de $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ (grau III) ou $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ (grau II) com comorbidades. Em obesos graus I ou II sem comorbidades, a cirurgia não é indicada. Neste contexto, a gastroplastia endoscópica vertical (GEV) se torna mais importantes no combate à obesidade por beneficiar um número maior de pacientes. **Objetivo:** Avaliar a GEV no tratamento da obesidade em pacientes com obesidade de graus I e II sem comorbidades, bem como obesos mórbidos. **Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos científicos de bases de dados bibliográficos como PubMed, SciELO e Google Acadêmico. **Resultados:** No Brasil houve crescimento significativo dos casos de obesidade. Entre os tratamentos propostos, a mais eficaz é a cirurgia bariátrica, no entanto, apenas uma pequena porcentagem dos pacientes é elegível. Para abranger e beneficiar mais pacientes, novos procedimentos têm sido desenvolvidos dentre eles a GEV que utiliza uma técnica de sutura intraluminal, endoscópica com redução do volume gástrico. Estudos mostraram resultados de eficácia bastante promissores. **Considerações Finais:** A gastroplastia endoscópica vertical é uma alternativa eficaz que retarda o esvaziamento gástrico, e é menos invasiva. Abrange um número maior de pacientes com resultados promissores, principalmente quando realizada com acompanhamento multidisciplinar.

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

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

ABSTRACT

Background: Obesity has been worryingly increasing, affecting modern society. Half of the Brazilian population is overweight ($BMI > 25 \text{ kg / m}^2$) and 17.5% with some degree of obesity ($BMI > 30 \text{ kg / m}^2$). Obesity can lead to diabetes, heart disease, dyslipidemia, among others. Its treatment can be done according to the degree of obesity. Bariatric surgery has a well-established indication in cases of $BMI > 40 \text{ kg / m}^2$ (grade III) or $BMI > 35 \text{ kg / m}^2$ (grade II) with comorbidities. In obese grade I or II patients without comorbidities, surgery is not indicated. In this context, vertical endoscopic gastroplasty (VEG) becomes more important in combating obesity as it benefits a greater number of patients. **Objectives:** To evaluate VEG in the treatment of obesity in patients with grade I and II obesity without comorbidities, as well as morbidly obese. **Methods:** Bibliographic review based on scientific articles from bibliographic databases such as PubMed, SciELO and Google Scholar. **Results:** In Brazil, there was a significant increase in obesity cases. Among the proposed treatments, the most effective is bariatric surgery, however, only a small percentage of patients is eligible. To cover and benefit more patients, new procedures have been developed, among them the VEG that uses an intraluminal suture technique, endoscopic with reduction of gastric volume. Studies have shown very promising efficacy results. **Conclusion:** Vertical endoscopic gastroplasty is an effective alternative that delays gastric emptying and is less invasive. It covers a larger number of patients with promising results, especially when performed with multidisciplinary monitoring.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, considerada uma doença integrante do grupo de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT).¹ e definida como acúmulo excessivo de tecido adiposo que a partir de um determinado nível compromete a saúde dos indivíduos.² E é classificada através do índice de massa corpórea (IMC), uma relação entre peso medido em quilogramas e estatura medida em metros elevada ao quadrado, de acordo com os seguintes parâmetros: IMC entre 25,0 e 29,9 Kg/m^2 : sobrepeso; IMC entre 30,0 e 34,9 Kg/m^2 : obesidade grau I; IMC entre 35,0 e 39,9 Kg/m^2 : obesidade grau II e IMC maior do que 40,0 Kg/m^2 : obesidade grau III³

A obesidade, devido seu avanço exponencial, vem se mostrando como um importante agravo na sociedade moderna.² Cerca de 25% da população mundial se encontra na faixa do sobrepeso e 10% é considerada obesa, se tornando, assim, um importante problema de saúde pública no mundo todo; No Brasil, metade da população

está acima do peso ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$) e 17,5% com algum grau de obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$)^{4,5}

Corroborado por dados do Ministério da Saúde-Brasil, que apresentam a prevalência de excesso de peso em toda a população adulta.¹ Acometendo um em cada cinco indivíduos com 18 anos de idade ou mais, sendo esse percentual mais elevado entre pessoas do sexo feminino (24,4%) do que no sexo masculino (16,8%), atingindo um valor maior na faixa etária de 45–54 anos (37% entre homens e 55% entre mulheres).^{1,6}

Outro fato que torna o aumento da obesidade no Brasil ainda mais relevante é que apesar de estar presente em todas as regiões do país e também atingindo diferentes classes socioeconômicas da população, são as famílias de baixa renda que apresentam uma elevação proporcionalmente maior na prevalência dessa doença.¹

Esse acúmulo excessivo de gordura corporal pode gerar prejuízos à saúde dos indivíduos, podendo levar a problemas dermatológicos, dispnéias e distúrbios do aparelho locomotor, propicia também o aparecimento de diabetes do tipo 2, doenças cardiovasculares, dislipidemias e até certos tipos de câncer com evolução para diferentes graus de incapacidade ou óbito. Devido a discriminação a indivíduos portadores de obesidade, prejuízos psicossociais também afetam essa parcela da população. Contudo, o grau de excesso de gordura, sua distribuição corpórea e as consequências para a saúde apresentam variação entre os obesos.^{1,2}

Devido a essas enfermidades causadas pelo excesso de peso corpóreo, os países desenvolvidos estimam que os gastos públicos com saúde girem em torno de 2% a 7% de seu orçamento.²

A obesidade pode ser tratada clinicamente através da prática de atividade física, mudanças de hábito alimentar para uma forma mais saudável além de fármacos que auxiliam o tratamento dietético. Porém essas mudanças comportamentais na dieta são processos que demandam do paciente dedicação e esforço de forma consciente a fim de atingir o objetivo desejado. Também a atividade física não é um método muito eficaz para a redução do peso quando feita de forma isolada, mas ajuda a controlar o peso a médio e longo prazo o que melhora a saúde geral do paciente, lembrando que devem ser levadas em consideração as condições de cada indivíduo para a realização desses exercícios.^{1,2,3}

Os fármacos utilizados no tratamento da obesidade atuam modificando a saciedade ou diminuindo a fome propriamente, reduzem o processo de digestão e

absorção e aumentam o gasto energético. Os inibidores específicos da recaptação de serotonina são igualmente indicados quando a compulsão alimentar, depressão e ansiedade estão associadas à obesidade.³

A cirurgia bariátrica tem indicação bem estabelecida nos casos de IMC >40 kg/m² (obesidade grau III) ou IMC >35 kg/m² (obesidade grau II) com comorbidades,⁷ apresentando resultados superiores em relação à perda de peso, controle de comorbidades, melhora de qualidade de vida e sobrevida, quando comparada ao tratamento clínico.⁴ Nos casos de obesidade grau I ou II sem comorbidades, no entanto, a escolha da forma mais adequada de tratamento ainda é muito discutida.^{1,2,5}

As técnicas mais utilizadas são o bypass gástrico e a gastrectomia vertical, porém devido ao custo elevado, limitação do acesso, e os riscos, apenas 1% dos possíveis candidatos chegam à sala de cirurgia de fato. Por esse motivo, procedimentos endoscópicos como a gastroplastia endoscópica vertical (GEV) estão se tornando mais importantes no combate à obesidade por serem menos invasivos e complexos, com um custo menor, e assim beneficiar um número maior de pacientes.⁷

Estudos mostram, porém, que para o controle e acompanhamento da perda de peso, o tratamento dietético e a mudança de estilo de vida ainda são as medidas mais eficazes, mesmo quando se opta pelo tratamento cirúrgico da obesidade.³

OBJETIVO

Analisar os estudos publicados nos últimos anos a respeito da gastroplastia endoscópica vertical no auxílio ao tratamento da obesidade em pacientes que não se aplicam a cirurgia bariátrica tradicional avaliando sua eficácia na redução do peso corporal desses pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica com busca ativa de artigos científicos em bases de dados virtuais internacionais, como PubMed, SciELO, além de alguns artigos selecionados na busca simples através do “Google Acadêmicos”, na perspectiva de obterem-se informações quanto a eficácia do novo método de redução gástrica por via endoscópica.

A busca na literatura foi direcionada a artigos de revisão e ensaios clínicos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, nos últimos 13 anos. Foram também avaliados artigos mencionados nas referências bibliográficas dos artigos analisados. Na busca inicial, foram inicialmente encontrados 9254 artigos, sendo

selecionados 20 com base na leitura dos títulos e resumos. Destes, foram escolhidos 13 artigos para compor o presente trabalho. Os critérios de inclusão foram trabalhos mais atuais não excedendo o prazo de 13 anos nos assuntos relacionados a gastroplastia endoscópica e seus efeitos.

Os descritores utilizados para a realização da busca foram: obesidade, redução gástrica, gastroplastia endoscópica, endoscopia bariátrica incluindo seus correspondentes em inglês: obesity, gastric reduction, endoscopic gastroplasty, bariatric endoscopy.

DISCUSSÃO

A obesidade é um dos problemas de saúde pública mais importantes da atualidade. No Brasil, entre 1974 e 2009 houve crescimento significativo dos casos de obesidade, aumentando mais de quatro vezes entre os homens adultos e mais de duas vezes entre as mulheres adultas.^{5,8}

Entre os tratamentos propostos para a obesidade, a opção terapêutica mais eficaz a longo prazo é ainda a cirurgia bariátrica, porém restrita a obesidade tipo II com comorbidades e obesidade tipo III⁷

A história da cirurgia bariátrica inicia na década de 90 nos Estados Unidos da America. No Brasil ela começou a partir de 1970, onde a técnica utilizada era a jejuno-ileal. Outras técnicas como o bypass gástrico, gastroplastia horizontal e vertical com anel foram introduzidos em 1980; depois foram desenvolvidas a derivação biliopancreática de Scopinaro e também o aprimoramento das derivações gástricas em Y de Roux (RYGB). Com o passar do tempo essas técnicas foram adaptadas para serem realizadas através da videolaparoscopia. O Sleeve (gastrectomia vertical) vem sendo hoje a tecnica mais utilizadas.⁸

No entanto, estudos mostram que apenas cerca de 1-2% dos pacientes elegíveis para a gastroplastia bariátrica, portadores de obesidade (grau III e grau II sem comorbidades), são submetidos a esses procedimentos. Os motivos para tal, são os altos custos, acesso limitado a esta cirurgia, morbidade e mortalidades associadas e a preferência do paciente. Como forma de abranger e beneficiar um número maior de pacientes, novos procedimentos menos invasivos, com menor complexidade e também custo reduzido tem sido desenvolvido para complementar os tratamentos clínicos e comportamentais.^{7,9}

Nesse contexto, surgiu a Gastroplastia Endoscópica Vertical (GEV), como objetivo de replicar as alterações anatômicas realizadas em uma cirurgia bariátrica

tradicional, por meio de intervenção via transoral. Este método surge como uma forma de contemplar também parte da população não elegível para a cirurgia bariátrica, como obesos graus I e II ou obesidade morbida que possui restrições ou impossibilidades para essa intervenção.⁹

A GEV utiliza uma técnica de sutura intraluminal feita por via endoscópica que foi inicialmente desenvolvida para tratar a doença do refluxo gastroesofágico. Essa técnica, o Overstich (r) realize uma sutura com espessura total, permitindo a aproximação serosa a serosa aumentando a durabilidade da plicatura.⁷

Estudos mostraram resultados de eficácia bastante promissores com a utilização dessa técnica além de serem mais econômicos e menos invasivos que a cirurgia, trazendo maior segurança e menos complicações.⁹

O OverStich® é um sistema de sutura endoscópico, ele é utilizado através de um endoscópio de canal duplo, em sua extremidade distal se encontra um dispositivo que mimetiza um porta-agulha e uma agulha curva, seu acionamento é feito por um sistema conectado à alça do endoscópio. Os pontos podem ser contínuos ou não. Outro dispositivo é utilizado para segurar o tecido permitindo a realização da sutura em toda sua extensão, o Helix ®. Ao término de cada sutura, um outro sistema de fechamento e corte passa através do endoscópio para finalizá-lo. O procedimento de suturas é realizado ao longo da curvatura maior do corpo do estômago, deixando um espaço no fundo gástrico abaixo da junção esofagogástrica criando uma tubulização deste órgão com o objetivo de reduzir em diâmetro e comprimento a cavidade gástrica se assemelhando a um lúmen tubular ao longo da curvatura menor.^{7,10}

Inicialmente, esse procedimento tinha a duração de 3,48 h, após algumas melhorias passou para 2 h, em um estudo de 2013 o tempo médio para o procedimento foi de 75 minutos. Mais recentemente em 2016 a técnica foi realizada em apenas 50 minutos, sem sangramentos ou outras complicações num estudo com um paciente de 56 anos e IMC de 35,17Kg/m² ^{7,10}

A GEV é um procedimento que deve ser realizado em ambiente cirúrgico, com uso de anestesia geral e intubação orotraqueal, após o paciente ter tentado e falhado no tratamento clínico e medicamentoso.⁷

Após a confirmação de se tratar de uma técnica segura, publicada em um estudo de 2013, estudos de acompanhamento desses pacientes submetidos ao procedimento mostraram bons resultados na perda de peso, onde 20 pacientes após seis meses atingiram uma redução de 53,9% do excesso de peso corporal e uma avaliação

radiológica verificou-se que o aspecto tubular do estômago havia sido preservado. Em 2015 outro estudo mostrou uma perda percentual de 30% do peso corporal total após seis meses.¹¹

O acompanhamento após um ano, incluindo 25 pacientes estudados, mostrou uma perda de peso total de 18,7%.⁷

Nesse período o ESG teve a mesma redução de peso extra que a da cirurgia banda gástrica ajustável laparoscópica, mas ficou abaixo dos valores referente à gastrectomia laparoscópica vertical e o RYGB, onde os resultados foram de reduções entre 60-90% do peso extra em um ano.¹²

Uma avaliação multicêntrica com acompanhamento de 242 pacientes, o valor de perda de peso total foi de 19,8% após o período de 18 meses⁷

Aos dois anos de acompanhamento foi observado uma redução de 25% do peso extra, onde os jovens apresentaram os melhores resultados. Nesse caso, o IMC e gênero não apresentaram nenhuma diferença para essa estatística.¹³ Para atingir esses resultados de forma consistente é fundamental o acompanhamento multidisciplinar realizado após o procedimento e cada paciente deve seguir as instruções fornecidas pelo nutricionista e um psicólogo para assim perder peso, mudar seu estilo de vida bem como manter os resultados e também gerenciar comorbidades associadas à obesidade.¹¹ Foi demonstrado em um estudo que o número de visitas a nutricionista e psicólogo está diretamente relacionado ao sucesso do tratamento influenciando os resultados positivamente.⁷

Em outro trabalho, os subgrupos que tiveram um acompanhamento maior com mais consultas e mesmo contato indireto com nutricionistas e psicólogos demonstraram perda de peso mais expressivas.¹³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados revistos neste estudo permitem concluir que a gastroplastia endoscópica vertical é uma alternativa menos invasiva e eficaz que retarda o esvaziamento gástrico aumentando a saciedade auxiliando assim na redução do peso. Outro ponto destacado é a possibilidade do tratamento de pacientes obesos que não são submetidos a cirurgia bariátrica devido a algum fator impossibilitante, bem como pacientes que ainda não atingiram os parâmetros mínimos exigidos para a realização da cirurgia bariátrica.

Porém é importante lembrar que nenhuma forma de tratamento para a obesidade possui bons resultados atuando de maneira isolada, o acompanhamento nutricional e

psicológico é fundamental para o sucesso do procedimento.

REFERÊNCIAS

1. Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Revista de Nutrição*, 2006; 17(4): 523–33.
2. Ferreira VA, Magalhães R. - Obesidade no Brasil: tendências atuais. *Revista portuguesa de saúde pública*. 2006; vol 24; n.o 2
3. Nonino-Borges CB, Borges RM, dos Santos JE. Tratamento clínico da obesidade. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2006; 39 (2): 246-52
4. Pajecki D, Cesconetto DM, Macacari R, Joaquim H, Andraus W, Cleve R, Santo MA, D'Albuquerque LAC, Cecconello I. - cirurgia bariátrica (gastrectomia vertical) após transplante hepático: relato de caso - Bariatric surgery (sleeve gastrectomy) after liver transplantation: case report. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2014; V.27(Suplemento 1): 80-3
5. Andrade CGC, Lobo A. Weight loss in the first month post-gastroplasty following diet progression with introduction of solid food three weeks after surgery. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* 2014; v. 27, supl. 1, p. 13-6. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/25261-ibge-da-inicio-a-pesquisa-nacional-de-saude-pns-2019>
6. Galvão-Neto MP, Grecco E, Souza TF, Quadros LG, Silva LB, Campos JM. Gastroplastia vertical endoscópica – terapêutica minimamente invasiva para tratamento primário da obesidade Endoscopic sleeve gastroplasty – minimally invasive therapy for primary obesity treatment. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2016;29(Supl.1):95-7
7. Novelle JM, Alvarenga MS. Cirurgia bariátrica e transtornos alimentares: uma revisão integrativa. *J. bras. psiquiatr.* Rio de Janeiro. Set 2016; v. 65, n. 3, p. 262-85.
8. Espinet-Coll E, Nebreda-Durán J, López-Nava-Breviere G, Ducóns-García J, Rodríguez-Téllez M, Crespo-García J, Marra-López-Valenciano C. Grupo Español de Endoscopia Bariátrica (GETTEMO). Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Sociedad Española de Patología Digestiva - Multicenter study on the safety of bariatric endoscopy - *Revista española de enfermedades digestivas*, 2017; Vol. 109, N.º 5, pp. 350-7
9. Lopez-Nava G, Galvão MP, Bautista-Castaño I, Jimenez A, De Grado T, Fernandez-Corbelle JP. Endoscopic sleeve gastroplasty for the treatment of obesity, Published online: Endoscopy© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York. 2014; ISSN 0013-726X
10. López-Nava-Breviere G, Bautista-Castaño I, Fernández-Corbelle jp, Trell M. Endoscopic sleeve gastroplasty (the Apollo method): a new approach to obesity management - *Rev esp enferm dig (Madrid)* 2016; Vol. 108, N.º 4, pp. 201-6
11. Abu Dayyeh BK, Cardenas AJA, Camilleri M, Mundi MS, Rajan E, Topazian MD, Gostout CJ. Endoscopic Sleeve Gastroplasty Alters Gastric Physiology and Induces Loss of Body Weight in Obese Individuals, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.030.
12. Lopez-Nava G, Galvão MP, Bautista-Castaño I, Fernandez-Corbelle JP, Trell M, Lopez N. Gastroplastia sleeve endoscópica para tratamento da obesidade: dois anos de experiência - Endoscopic sleeve gastroplasty for obesity treatment: two years of experience, *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2017;30(1):18-20

COMPLICAÇÕES DAS CIRURGIAS DE CATARATA POR FACOEMULSIFICAÇÃO

MAIN COMPLICATIONS OF PHACOEMULSIFICATION CATARACTS SURGERY

Fabio G Albuquerque¹; João M Ferreira²; Felipe M Garcia³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Catarata, Extração de Catarata, Afacias pós Catarata, Facoemulsificacao
Keywords: Cataract, Cataract Extraction, Aphakia, Postcataract, Phacoemusification

RESUMO

Introdução: A catarata é uma das principais causas de cegueira no mundo atualmente. É definida como qualquer opacidade no cristalino. Porém com os avanços nas técnicas cirúrgicas, sua correção nos dias de hoje é considerada um procedimento seguro e eficaz. Dentre as técnicas utilizadas para o tratamento podemos citar a facectomia e a facoemulsificação, sendo a segunda considerada a técnica de excelência e o método de preferência nos últimos anos. Porém, apesar de todos os avanços, qualquer procedimento é passível de complicações. A temática abordada busca conhecer as principais complicações do pós-operatório de cirurgia de catarata por facoemulsificação, visto que estas comprometem a acuidade visual (AV) podendo levar a perda total da visão. **Objetivo:** Demonstrar as principais complicações que podem acontecer após a cirurgia de catarata por facoemulsificação. **Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos científicos de bases de dados bibliográficos como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO e livro texto referente ao assunto. **Desenvolvimento:** A catarata está relacionada com a opacidade do cristalino, sendo uma das causas de diminuição da acuidade visual (AV). Além disso é responsável por 50% da cegueira no mundo. Através do tratamento cirúrgico é possível realizar sua correção. A facoemulsificação é uma técnica que consiste na fragmentação e aspiração do cristalino opacificado por meio de uma pequena incisão. **Conclusão:** A técnica cirúrgica apresenta um bom resultado no tratamento da catarata, no entanto é operador dependente. Caso contrário, o tratamento cirúrgico pode causar diversas complicações tanto no intra-operatório, como: ruptura da cápsula do cristalino, perda vítrea, hemorragia

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

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

³ Médico Oftalmologista Especialista em Cirurgia de Catarata pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

expulsiva, quanto no pós-operatório, como: edema macular, descolamento de retina, elevação da pressão intraocular e infecções.

ABSTRACT

Background: Cataract is one of the leading causes of blindness in the world today; It is defined as any opacity in the lens. However, with advances in surgical techniques, their corrections today are considered a safe and effective procedure. Among the techniques used for treatment, we can mention the facectomy and phacoemulsification, being the second considered a technique of excellence and the preferred method in recent years. However, despite all the advances, any procedure is subject to complications. The thematic approach seeks to know the main complications of postoperative cataract surgery by phacoemulsification, as they affect visual acuity and may lead to total vision loss. **Objectives:** To show the main complications that can happen after cataract surgery by phacoemulsification. **Methods:** Bibliographic review based on scientific articles from bibliographic databases such as PubMed, VHL (Virtual Health Library), SciELO and textbook related to the subject. **Development:** Cataract is related to lens opacity, being one of the causes of decreased visual acuity (VA). It also accounts for 50% of blindness in the world. Through surgical treatment it is possible to perform its correction. Phacoemulsification is a technique that consists in the fragmentation and aspiration of the opacified lens through a small incision. **Conclusion:** The surgical technique has a good result in the treatment of cataract; However, it is operator dependent. Otherwise, surgical treatment may cause several complications both intraoperatively, such as rupture of the lens capsule, vitreous loss, expulsive hemorrhage, as well as postoperative macular edema, retinal detachment, elevated inside the eye pressure and infections.

INTRODUÇÃO

A acuidade visual representa um dos sentidos de maior importância na interação do homem com as pessoas e o ambiente, qualquer opacidade ou alteração deste sentido, determina a diminuição da acuidade visual. Calcula-se que no Brasil, aproximadamente 1% da população seja deficiente visual, onde, as principais causas da perda de visão são atribuídas aos vícios de refração não corrigidos e à catarata.¹

Catarata é o nome estabelecido a toda e qualquer opacidade do cristalino, que não necessariamente afete a visão². O cristalino é um corpo com aspecto de lente biconvexa e transparente, medindo de 8 a 10 mm de diâmetro, tendo sua sustentação e controle, executados por músculos ciliares, e localizado atrás da íris entre o humor

aquoso (adiante) e corpo vítreo (atrás). É constituído, ainda pela cápsula do cristalino, translúcida homogênea e com aspecto de uma membrana basal. Muitas camadas de fibra proteica formam a estrutura: cápsula anterior; córtex subcapsular anterior; córtex anterior; zona supranuclear; córtex posterior; cápsula posterior. O cristalino não é vascularizado, constituído por um tecido epitelial³.

O cristalino é constituído por um núcleo, região central compacta, circundada pelo córtex. O crescimento contínuo de novas fibras do cristalino ocorre durante toda a vida através de uma sucessiva justaposição de camadas, com a região do córtex apresentando as células mais jovens. O cristalino normalmente tem uma estrutura clara e transparente, com o aparecimento da catarata, congênita ou adquirida, ele se torna opaco e impede a passagem dos raios luminosos que formam a imagem no fundo do olho⁴.

O único tratamento eficaz para a catarata é a cirurgia, não existindo colírios ou óculos, que eliminem a doença.

A catarata é responsável por 20 milhões de cegos no mundo, e no Brasil 350 mil pessoas apresentam cegueira por conta desta doença. No entanto, a perda da visão é reversível com a cirurgia. Com o avanço das técnicas cirúrgicas, sua correção nos dias de hoje é considerada um dos mais seguros e eficazes procedimentos ambulatoriais⁵. É a principal causa tratável de cegueira em todo mundo⁶.

Os candidatos a cirurgia de catarata, devem ser avaliados por um oftalmologista, que irá realizar uma série de exames oculares, como acuidade visual, fundo de olho, pressão intraocular, topografia da córnea, ultrassonografia do globo ocular e um exame para cálculo da lente intraocular a ser implantada. Também serão solicitados uma avaliação cardiológica e, raio X e hemograma.

As técnicas operatórias em vigência mais usadas para a catarata são: facectomia extracapsular com implante de lente intra-ocular e facoemulsificação com implante intra-ocular. Atualmente, a facoemulsificação é a que proporciona a reabilitação visual mais precoce, sendo consagrada como a técnica de excelência para o tratamento da catarata⁶.

Facoemulsificação tornou-se o método preferido nos últimos anos. A menor incisão da facoemulsificação, faz com que a cirurgia seja mais segura, uma vez que a descompressão do olho é evitada⁴.

A facoemulsificação (palavra derivada do grego phacos, cristalino) consiste na fragmentação e aspiração do cristalino opacificado por meio de uma pequena incisão utilizando energia ultrassônica e um sistema de emissão e aspiração de fluidos⁶. As

principais complicações intra-operatórias são: ruptura da cápsula do cristalino, perda vítrea e hemorragia expulsiva⁷. Já complicações pós-operatórias, como: o edema macular cistóide, descolamento de retina, endoftalmite, elevação da pressão intra-ocular, lesão do endotélio corneano, opacificação da cápsula posterior. Esta opacificação capsular é considerada a mais frequente das complicações pós-operatórias e a sua incidência depende da idade do paciente, da técnica cirúrgica empregada, do modelo e da tecnologia utilizada na fabricação das lentes intraoculares².

OBJETIVOS

Objetivo Primário: Explorar na literatura as complicações pós-operatórias da cirurgia de catarata através da técnica de facoemulsificação.

Objetivo Secundário: Entender a catarata, sua fisiopatologia e fatores de risco para seu desenvolvimento, além do seu diagnóstico e tratamento.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica com busca ativa de artigos científicos em bases de dados virtuais internacionais, como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) SciELO, Lilacs além de alguns artigos selecionados na busca simples através do “Google Acadêmico” e livro texto específico para que fosse possível chegar a uma conclusão sobre o assunto.

A busca foi direcionada a artigos de revisão e ensaios clínicos publicados nos idiomas inglês e português, sendo excluídos ensaios não realizados na raça humana ou realizados há mais de 16 anos. Os descritores utilizados foram: Catarata, Extração de Catarata, Afacias pós Catarata, Facoemulsificação.

DESENVOLVIMENTO

Conceito e Epidemiologia

A catarata é definida como qualquer opacificação do cristalino que difrate a luz, acarretando efeito negativo na visão, que pode variar desde uma pequena diminuição da acuidade visual até mesmo a cegueira. É a principal causa tratável de cegueira em todo o mundo⁶. A catarata é responsável por 50% da cegueira no mundo, com um número estimado de 20 milhões de casos que necessitariam de cirurgia.

Com o avanço das técnicas cirúrgicas, sua correção nos dias de hoje é considerada um dos mais seguros e eficazes procedimentos⁵. No estágio atual da cirurgia de catarata, com a facoemulsificação, oferece ao paciente um excelente resultado visual e recuperação precoce⁹.

A moderna cirurgia da catarata com a implantação de lentes intra-oculares, através de minúsculas incisões, representa um dos mais importantes avanços da medicina, por permitir tratar com grande eficiência a principal causa de cegueira, recuperando de forma segura e rápida o mais importante sentido do ser humano, a visão³.

Nas últimas quatro décadas, a cirurgia da catarata passou por um aperfeiçoamento técnico notável, com atendimento pós-operatório simplificado e recuperação visual mais rápida como conseqüências. Com a instrumentação aprimorada, a facoemulsificação de pequena incisão tornou-se possível no final dos anos 80, levando ao atual estado da arte da cirurgia de facoemulsificação sem sutura com implante de lente intra-ocular dobrável¹⁰. O estágio atual da cirurgia de catarata, com a facoemulsificação, oferece ao paciente um excelente resultado visual e recuperação precoce⁹.

Fisiopatologia

As causas ainda não foram bem definidas, no entanto, estudos epidemiológicos revelam associação de catarata à idade². Essa patologia pode ser classificada de acordo com sua origem: Congênitas (precoce ou tardia), e adquiridas, em que incluímos todas as demais formas de catarata inclusive a relacionada à idade. Ainda, de acordo com o local acometido, poderá ser nuclear, cortical ou subcapsular; e de acordo com o grau de opacidade, poderá ser classificada em incipiente, madura ou hipermadura³.

A catarata senil está relacionada a um processo natural do organismo, como resultado do acúmulo de danos oxidativos e de lesões únicas durante o envelhecimento³.

Fatores de risco

Os fatores de risco incluem idade avançada, uso de substâncias como corticoides e nicotina (tóxica), endocrinopatias (diabetes mellitus, galactosemia, hipocalcemia, hipertireoidismo), nefropatias, trauma, radiação, oftalmopatias (miopia, uveíte, pseudoexfoliação), histórico de cirurgia intraocular (fístula antiglaucomatosa, vitrectomia posterior), infecção durante a gravidez (toxoplasmose, rubéola), estado nutricional (desnutrição)².

Diagnóstico

O diagnóstico da catarata é clínico. Durante a anamnese, é comum o paciente referir diminuição da acuidade visual, embaçamento, distorção, perda do brilho e das cores. Frequentemente o portador de catarata refere que “o mundo está amarelado”. A queixa subjetiva do paciente deve ser associada aos achados objetivos do exame oftalmológico. Dentre as manifestações mais comuns relatadas pelos pacientes estão a

diminuição da acuidade visual, visão “nublada ou enevoada”, aumento da sensibilidade à luz, alteração cromatológica, mudança da refração².

O exame oftalmológico, segunda etapa da abordagem, deve ser iniciado com a aferição da acuidade visual, que frequentemente estará diminuída. Os sinais objetivos encontrados em um exame oftalmológico de rotina são: perda da acuidade visual; e na biomicroscopia, encontra-se alteração da transparência do cristalino do seguimento anterior, em midríase, quando realizado exame com lâmpada de fenda³.

Tratamento cirúrgico

O tratamento clínico, como prescrição de óculos, tem efeito transitório. O tratamento farmacológico é utilizado em alguns países da Europa e por alguns oftalmologistas brasileiros, entretanto não existe efetividade comprovada. A correção cirúrgica é a única opção para recuperação da capacidade visual do portador de catarata senil.²

O único tratamento curativo da catarata é o cirúrgico e consiste em substituir o cristalino opaco por prótese denominada de lente intraocular. A cirurgia está indicada sempre que o portador da catarata estiver com a qualidade de vida alterada, ou seja, dificuldade na realização de suas tarefas habituais¹⁰. Se o paciente deseja dirigir ou continuar exercendo determinada profissão, a função visual abaixo dos níveis legalmente prescritos, ele necessita de cirurgia⁴.

A cirurgia da catarata é denominada de facectomia, pode ser realizada por diversas técnicas ou métodos, sendo as mais conhecidas a facoemulsificação e a extração extracapsular programada². Após avaliações técnicas foi observado que a facoemulsificação, é mais segura, com menor número de complicações, a recuperação visual é quase imediata, além de poder ser indicada precocemente. A facoemulsificação é uma técnica que utiliza tecnologia avançada, tanto nos equipamentos como nos insumos, e apresenta constante evolução. A evolução da técnica e da tecnologia utilizada na cirurgia de catarata, verificadas nas últimas duas décadas, trouxe como consequência imediata o encurtamento do tempo da cirurgia, rápida recuperação física e visual e a redução do tempo de internação hospitalar².

Nas últimas décadas, a cirurgia de catarata passou por um aperfeiçoamento técnico notável, com atendimento pós-operatório simplificado e recuperação visual mais rápida como consequências. Com a instrumentação aprimorada, a facoemulsificação de pequena incisão tornou-se possível no final dos anos 80, levando ao atual estado da arte da cirurgia de facoemulsificação sem sutura com implante de lente intra-ocular

dobrável¹⁰.

As complicações podem ser divididas em per e pós-cirúrgicas. Entre as complicações per-cirúrgicas, a mais frequente é a ruptura da cápsula posterior. Foram listadas como complicações pós-operatórias o edema macular cistóide, descolamento de retina, endoftalmite, elevação da pressão intra-ocular, lesão do endotélio corneano, opacificação da cápsula posterior. Esta opacificação capsular é considerada a mais frequente das complicações pós-operatórias e a sua incidência depende da idade do paciente, da técnica cirúrgica empregada e do modelo e da tecnologia empregada na fabricação das lentes intraoculares²

Dentre as principais complicações relacionadas ao implante das lentes intraoculares temos as sinéquias periféricas da íris com o ângulo envolvendo a alça, descompensação corneana, descentralização do implante, uveíte e síndrome uveíte glaucoma-hifema, edema macular cistóide, opacificação de zona óptica de lente, disfotopsias e erros refracionais inesperados¹.

Com o desenvolvimento da cirurgia refrativa e a tecnologia da aparelhagem, a qualidade visual também passou a ser objeto de estudo também nos pós-operatórios das cirurgias de catarata⁸.

Complicações

As complicações da cirurgia intracapsular da catarata podem ser divididas didaticamente em dois grandes grupos: complicações intra-operatórias e complicações pós-operatórias. As complicações intra-operatórias da cirurgia de catarata, que ocorrem durante o ato cirúrgico são: rotura da cápsula do cristalino, perda vítrea e hemorragia expulsiva.⁷ Já as complicações pós-operatórias são:

➤ Endoftalmite

A endoftalmite por facectomia intracapsular constitui, associada à hemorragia expulsiva, as duas condições mais sérias que levam quase que inexoravelmente à perda funcional do olho. O globo ocular acha-se rodeado de fontes potencialmente contaminadoras: pálpebras, cílios, folículos pilosos, glândulas palpebrais, saco lacrimal e seios da face. Além deste fato, é óbvio a impossibilidade da limpeza mecânica com soluções bactericidas eficazes, por sua toxicidade ao olho. Apesar de tudo, por motivos ainda não esclarecidos, felizmente o índice de infecção pós-operatória ocular é marcadamente inferior ao da cirurgia geral⁷.

A endofitalmite, apesar de não ser muito comum, é uma das doenças mais graves que podem acontecer na complicação pós-operatória da cirurgia de catarata. A

endofitalmite infecciosa pós-operatória é causada pela entrada de microorganismos nos olhos durante ou após o procedimento cirúrgico. Isso pode ocorrer com qualquer cirurgia intraocular, a maioria dos casos está associada com cirurgia de catarata, pois é a operação ocular mais comum realizada¹¹.

A endofitalmite pós-operatória é uma das complicações mais temidas da cirurgia intra-ocular. Pode comprometer significativamente a função visual e até mesmo a anatomia e integridade do olho¹².

A diminuição significativa da incidência da endofitalmite pós-operatória, relaciona-se sem dúvida nenhuma aos maiores cuidados com a assepsia e à microcirurgia, com menor manipulação ocular durante o ato cirúrgico⁷.

➤ Toque vítreo na córnea

A projeção anterior do vítreo, com hialóide anterior íntegra ou rôtá, mas tocando a face posterior da córnea, pode provocar descompensação endotelial com conseqüente formação de edema, que, no início é localizado mas com o passar do tempo, há aumento do edema tanto em profundidade (levando à Ceratopatia Bolhosa), quanto em extensão (lesando maior número de células endoteliais).⁷

➤ Hipotonia ocular

A hipotonia ocular que ocorre no pós-operatório da cirurgia da catarata pode ser atribuída basicamente a três situações:

- Presença de fístula externa
- Descolamento do corpo ciliar
- Fístula externa + descolamento do corpo ciliar.

Não havendo correção da hipotonia, lesões irreversíveis poderão ocorrer a nível das células sensoriais da retina, com intenso comprometimento visual, e com o passar do tempo poderão se instalar lesões anatômicas irreversíveis, levando o olho à atrofia.⁷

➤ Descolamento da coróide

O descolamento da coróide consiste na separação entre a parte mais externa da úvea e a parte mais interna da esclera. Anatomicamente ocorre a separação da coróide em conjunto com o corpo ciliar. Por este motivo a nomenclatura mais correta seria "descolamento cílio-coroideu".⁷

Após a cirurgia da catarata, o descolamento seroso da coróide pode ocorrer em três períodos fundamentais:

a) Período pós-operatório imediato

Ocorre durante a primeira semana após a cirurgia, com o paciente ainda

internado. A causa mais comum é a descompressão brusca ocular no ato cirúrgico, determinando a transudação serosa da coróide. Não traduz preocupações maiores, porém devemos afastar a possível fistulização externa.⁷

b) Período pós-operatório mediato

Ocorre com frequência entre o 14º e 21º dia de pós-operatório e pode passar despercebido pelo médico, pois é o período que normalmente o paciente não visita o oftalmologista. A causa pode ser determinada como uma fistulização externa através da incisão aberta, que determina hipotonia ocular e gênese do descolamento da coróide. Outras vezes não existe fistulização externa, e a gonioscopia revela uma pequena ciclodíálise, geralmente no local da iridectomia realizada (ao tracionar a raiz da íris, durante o ato cirúrgico). Atualmente considera-se que a ciclodíálise leva, inicialmente, ao descolamento do corpo ciliar, que, por sua vez leva à hipossecreção do aquoso. Este fato conduz à hipotonia ocular e à gênese do descolamento seroso da coróide.⁷

c) Período pós-operatório tardio

Ocorre após meses ou mesmo anos, após a cirurgia da catarata. Geralmente associa-se ao trauma cirúrgico, com ou sem fistulização externa. As considerações terapêuticas são as mesmas já citadas.⁷

Bloqueio pupilar do afácico

A ocorrência da hipertensão ocular causada por restos de cristalino, após a cirurgia da catarata foi publicado pela primeira vez por Bowman. O conceito geral sobre a fisiopatologia do fenômeno, só foi entendido após os trabalhos de Chandler e Johnson, em 1947. Por definição, o glaucoma secundário por bloqueio pupilar no afácico, corresponde à falta de drenagem entre a câmara posterior e a anterior, do humor aquoso⁷.

Na literatura, descobrimos que a taxa de complicações durante a facoemulsificação realizada por um o médico residente varia de 1,8% a 27,4%. Também deve-se ter em mente que o número de complicações cirúrgicas pode ser bem diferente do número de cirurgias porque mais de uma complicação pode ocorrer na mesma operação.¹³

A literatura mostra que a ruptura posterior da cápsula é o evento adverso mais comum em procedimentos realizados pelos residentes, com essa complicação variando ocorrência de 1,8% a 10,3%.⁷

Importante também lembrar, que muitos cirurgiões esquecem que a extração do cristalino com ou sem catarata, é um fator predisponente ao descolamento de retina.

Olhos afacicos e pseudofacicos, apresentam uma incidência maior de descolamento de retina, especialmente quando há ruptura da cápsula posterior do cristalino, programada ou não.¹⁵

A cirurgia de catarata, aumentou cerca 200%, nos últimos 10 anos, contribuiu de maneira importante para a elevação das complicações pós-operatórias.¹⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao término dessa revisão, verificou-se que é de extrema importância o conhecimento do diagnóstico e tratamento da catarata, visto que a catarata é responsável por 50% da cegueira do mundo, com um número estimado de 20 milhões de casos que necessitam de cirurgia. Além disso, a diminuição da acuidade visual compromete a qualidade de vida do indivíduo. Isso é muito preocupante, pois a capacidade visual do ser humano é de suma importância para a suas atividades cotidianas e sobrevivência no mundo.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da catarata, temos a idade avançada como o principal, mas é possível relacionar com os pacientes que apresentam outra comorbidades, como diabetes, uso de corticoides, nicotina entre outros.

É de grande importância conhecer a fisiopatologia da catarata para compreender seus sinais e sintomas gerais, e então fazer um diagnóstico o quanto mais precoce possível, para realização do tratamento cirúrgico e por consequente uma melhora na qualidade de vida do paciente. Dessa forma é possível evitar que o indivíduo desenvolva cegueira. O tratamento curativo da catarata, é o cirúrgico, que consiste em substituir o cristalino opaco por prótese. A cirurgia está indicada, sempre que o portador da patologia estiver com a qualidade de vida alterada.

A cirurgia de catarata é chamada de facectomia, pode ser realizada por diversas técnicas ou métodos, sendo a mais utilizada na atualidade a facoemulsificação. Essa técnica foi considerada a mais segura, com menor número de complicações e a recuperação visual é quase imediata. A facoemulsificação é um método que utiliza tecnologia avançada e apresenta constante evolução. No entanto, essa técnica depende muito do conhecimento e desenvolvimento do cirurgião no procedimento, quanto menor a experiência, maior será a chance da pessoa desenvolver complicações durante a cirurgia e no pós cirúrgico.

Entre as complicações mais frequentes durante o processo cirúrgico foi possível constatar que a ruptura da cápsula posterior foi a mais usual. Ao analisar as complicações pós-operatórias, a opacificação capsular é considerada a mais frequente,

sua incidência depende da idade do paciente, técnica cirúrgica empregada, na fabricação lentes intraoculares. Diante disso deve ser realizado acompanhamento desses indivíduos que foram submetidos a cirurgia, a fim de diagnosticar precocemente essas complicações e adotar a conduta terapêutica para reverter o quadro.

No entanto, é possível concluir que os profissionais aptos para a realização dessa técnica cirúrgica, deve investir tanto na busca de novos conhecimentos sobre a técnica, como no aparato tecnológico que utilizará. Somente dessa maneira é possível diminuir o número de complicações que o paciente poderá desenvolver ao longo e após a cirurgia.

REFERÊNCIAS

1. Cárnio AM, Clntra FA, Tonussi JAG. Orientação pré-operatória a pacientes com catarata e indicação de cirurgia ambulatorial - Relato de experiência. Rev Bras Enf. 1995 jan/mar; 48(1): 39-45.
2. Associação Médica Brasileira [homepage na internet]. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. DIRETRIZ. Catarata: Diagnóstico e Tratamento. São Paulo, 2003. [Acesso em: 18 out 2019]. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/catarata-diagnostico-e-tratamento.pdf.
3. Domingues VO, Lawall ARN, Battestin B, Lima FJR, Lima PM, Ferreira SH, et al. Catarata senil: uma revisão de literatura. Rev Med Saúde. 2016; 5(1): 135-44.
4. Kanski JJ. Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. Capítulo 12, Cristalino; p. 337-369
5. Barreto Junior J, Primiano Junior H, França ER, Germano RAS, Kara-Junior N. Cirurgia de catarata realizada por residentes: avaliação dos riscos. Rev Bras Oftal. 2010; 69(5): 301-5.
6. Cruz KSU. Avaliação dos resultados das cirurgias de facoemulsificação realizadas por residentes do terceiro ano de oftalmologia na Universidade Federal do Paraná. Acervodigital.ufpr.br, 2013. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/50946>. Acesso em: 17/10/2019
7. Susuki H. Complicações da cirurgia intracapsular da catarata. Arq Bras Oftal. 1985; 48 (esp.): 55-66.
8. Marques FF. Análise das indicações, das técnicas e das complicações de troca de lente intra-ocular em pacientes submetidos à cirurgia de catarata [monografia]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2007.
9. Araújo MEXS, Chou AC, Silva CR, Oliveira LB, Neustein I. Facomeulsificação: resultados e complicações nos primeiros 100 olhos. Arq Bras Oftal. 2000 fev; 63(1): 29-31.
10. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY; Saedi G, Sweet PM, et al. Acute Endophthalmitis Following Cataract Surgery. Arch Ophth. 2005; 123:613-620.
11. Haripriya A, Baam ZR, Chang DF. Endophthalmitis Prophylaxis for Cataract Surgery. Asia-Pacific Jour Ophth. 2017 jul-aug; 6(4): 324-329.
12. Linertová R, González RA, Pérez LG, Plasencia MA, Dorta LMC, ReyesJAA, et al.

Intracameral cefuroxime and moxifloxacin used as endophthalmitis prophylaxis after cataract surgery: systematic review of effectiveness and cost-effectiveness. Clin Ophth 2014 aug; 8: 1515-1522.

13. Lucas L, Schellini SA, Lottelli AC. Complications in the first 10 phacoemulsification cataract surgeries with and without prior simulator training. Arq Bras Oftal. 2019; 82(4): 289-94.

14. Santhiago, Marcony, Monica, Luiz, Kara-Junior, Newton, Fiúza, Beatriz, Bertino, Pedro, Mazurek, Maisa, Yamane, Yoshifume, Meirelles, Sergio Henrique. Perfil do paciente com ceratopatia. Revista Brasileira Oftalmol. 2009; 68 (4): 201-5.

15. Bonomo PPO. Cirurgias refrativas e complicações retinianas. Arq Bras Oftal. 1998 out; 61(5): 518.

POSTECTOMIA – CONVENCIONAL E *PLASTIBELL*[®]: ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES

POSTECTOMY - CONVENTIONAL AND PLASTIBELL[®]: ANALYSIS OF COMPLICATIONS.

Otávio S. do Canto¹; Carla Eliane C. de Sousa²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Fimose; Complicações; Postectomia
Keywords: Phimosis; Complications; Postectomy

RESUMO

Introdução: A postectomia ou circuncisão é conhecida como um dos mais antigos e comuns procedimentos cirúrgicos no mundo. Sua prática sistemática na infância seria um meio eficaz, e de baixo risco, na prevenção do HIV, das IST e do câncer peniano.

Objetivos: Confeccionar uma revisão bibliográfica com intuito de abordar as principais terapêuticas no tratamento da fimose e comparar as principais técnicas cirúrgicas tendo em vista suas indicações e riscos de complicações. **Métodos:** Foram feitas pesquisas em livros, manuais, diretrizes e bases de dados Medline, LILACS e PubMed, aplicados os filtros e selecionados 17 artigos. **Discussão:** Através da análise do material selecionado fica evidente que o tratamento da fimose clínico ou cirúrgico é beneficamente superior a não realização de uma terapêutica. Não houve diferença estatisticamente importante quando comparadas as complicações entre as diferentes técnicas cirúrgicas utilizadas. Entretanto, ressalta-se que a estenose de prepúcio foi mais frequentemente encontrada quando se optou pela técnica convencional enquanto demonstrou-se uma tendência a maior risco de sangramento com uso do *Plastibell*[®].

Conclusão: A indicação da postectomia se faz melhor em crianças maiores de 1 ano de idade e menores de 18 meses de vida; e o tratamento com corticosteroides tópicos pode ser indicado devido à sua baixa morbidade. A postectomia sempre que realizado com a indicação médica, tanto convencional quanto com uso do *Plastibell*[®] possuem alta resolatividade e, apesar de possuírem complicações com risco de sangramento, retenção urinária, infecção e inflamação, as taxas de insucesso são extremamente baixas, variando de 0,2 a 5%.

¹ Aluno do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. E-mail: otaviocanto@gmail.com.

² Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO.

ABSTRACT

Introduction: Postectomy or circumcision is known as one of the oldest and most common surgical procedures in the world. Its systematic practice in childhood would be an effective, low-risk, and, possibly, preventing HIV, STI and penile cancer. **Objectives:** To prepare a bibliographic review in order to address the main therapies in the treatment of phimosis and to compare the main surgical techniques considering their indications and risks of complications. **Methods:** Medline, LILACS and PubMed books, manuals, guidelines and databases were searched, filters were applied, and 18 articles were selected. **Discussion:** Through the analysis of the selected material, it is evident that the treatment of clinical or surgical phimosis is beneficially superior to not carrying out a therapy. There was no statistically significant difference when comparing complications between the different surgical techniques used. However, it is noteworthy that foreskin stenosis was more frequently found when the conventional technique was chosen while a tendency towards a higher risk of bleeding was demonstrated with the use of Plastibell®. **Conclusion:** The indication for postectomy is better in children older than 1 year of age and younger than 18 months of age; and treatment with topical corticosteroids may be indicated due to its low morbidity. Postectomy whenever performed with the medical indication, both conventional and with the use of Plastibell® has high resolvability and, despite having complications with risk of bleeding, urinary retention, infection and inflammation, failure rates are extremely low, ranging from 0,2 to 5%.

INTRODUÇÃO

A Fimose é uma condição clínica conceituada por um prepúcio não permeável à glândula. A fimose é classificada em primária ou fisiológica e ocorre em quase todos os recém-nascidos, tendo resolução espontânea em >90% nos primeiros 5 anos de vida, devido às aderências congênitas bálano-prepúciais. É esperado no exame físico a presença orifício prepúcial complacente e sem cicatrizes. Já a fimose secundária é definida pela presença de prepúcio não retrátil secundário a cicatrizes do prepúcio distal, com anel fibroso esbranquiçado e não distensível. Este segundo tipo de fimose é considerado patológico e está frequentemente associada aos seguintes sintomas: balanopostites recorrentes, prepúcio não retrátil após período de retratibilidade quando mais jovem, sangramento, disúria, ereção dolorosa e “balonamento” do prepúcio durante a micção resolvido apenas com redução manual.^{1,2} A fimose e seu tratamento são assuntos polêmicos, não somente por acometer um órgão genital e envolver aspectos médico-epidemiológicos, mas por dizer respeito a assuntos sociais, culturais e religiosos.

Trata-se de um tema que gera bastante dúvida em consultas pediátricas e muitas vezes levam a encaminhamentos desnecessários ao serviço de cirurgia pediátrica, deixando evidente que se trata de um assunto que merece maior abrangência na formação médica.³

As três principais indicações para realizar a postectomia ou circuncisão são: como uma prática religiosa ou cultural, como medida profilática ou para tratar doenças. As indicações médicas mais comuns incluem fimose, parafimose, balanopostite crônica ou recorrente, balanite xerótica obliterante, neoplasias de prepúcio, lacerações no frênulo e patologias renais com refluxo vesico uretral. Estima-se que 1/3 dos homens no mundo tenha sido circuncidado por um desses motivos. No Brasil, a circuncisão profilática ou por motivos religiosos não é prática disseminada e, no sistema público de saúde, as circuncisões são realizadas exclusivamente por razões médicas. Um estudo brasileiro recente, que avaliou as cirurgias de postectomia realizadas em um período de 27 anos no sistema público de saúde por motivos médicos, demonstrou que 2,1% de todos os meninos de 1 a 14 anos foram postectomizados. E quando analisaram os meninos de idade entre 1 a 4 anos, observou-se que 1,1% deles foram postectomizados neste período.^{3,4,5}

A postectomia é o tratamento cirúrgico, podendo ser realizado nas diversas faixas etárias, desde o período neonatal (circuncisão), até a idade adulta; atentando-se que, do ponto de vista médico, o diagnóstico de certeza de fimose só se faz após 1 ano de idade.⁶

O tratamento tópico com uso de betametasona e hialuronidase é uma opção terapêutica em casos selecionados, como após 1 ano de idade, com ausência de postite prévia, exposição parcial da glândula e sem fibrose importante do orifício prepucial.⁶

A circuncisão foi relatada há mais de 15 mil anos. No Antigo Egito (2.400 a.C.) já havia inscrições em cavernas de desenhos que mostravam o ritual da circuncisão. Trata-se de uma tradição praticada até os dias de hoje entre os judeus religiosos no oitavo dia de vida.³

Durante a Segunda Guerra Mundial, combatentes americanos adquiriram enfermidades tropicais no prepúcio, levando, os Estados Unidos, a terem 95% dos recém-nascidos do sexo masculino em 1960, circuncidados no período neonatal. Atualmente, essa circuncisão neonatal ocorre em cerca de 61% dos meninos norte-americanos. Na Europa, América latina e Ásia a circuncisão é menos comum.^{3,7}

Em muitas culturas, a circuncisão é um rito de passagem para a masculinidade,

embora originalmente tenha sido um teste de bravura e resistência (Figura 01). Ela também tem associação com masculinidade, coesão social com meninos da mesma idade, auto identidade e espiritualidade.²

Figura 01: circuncisão tradicional em Uganda



Fonte: World Health Organization and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (2007)

Já o continente africano considera dois tipos de circuncisão: a animista, a mais antiga, e a monoteísta, exercida nas regiões islâmicas. Para um maior esclarecimento dessa questão, etnólogos com base nos mitos autóctones, apresentam duas explicações quanto à origem da circuncisão africana. De maneira cosmogônica, a primeira, assegura que a origem da circuncisão se encontra na criação do mundo como sinal de separação inicial dos indivíduos (supressão da androgenia) e de fixação no sexo ao qual eles pertencem. De maneira sociopolítica, a segunda, está vinculada à transmissão do poder no seio de uma comunidade africana sob domínio de um chefe tradicional.⁸

OBJETIVOS

Confeccionar uma revisão bibliográfica com intuito de abordar as principais terapêuticas no tratamento da fimose e comparar as principais técnicas cirúrgicas, tanto do método convencional quanto através do uso de *Plastibell*®, tendo em vista suas indicações e riscos de complicações. Nesse contexto, a revisão se propõe a analisar as principais variáveis e desfechos destas opções terapêuticas no curso clínico assim como suas complicações. Para isso, foram analisados os desfechos dos ensaios clínicos mais notáveis tendo em vista comprovar a real eficácia e superioridade das terapêuticas cirúrgicas e conservadoras. Além disso, é discutido no curso desta revisão a

superioridade e inferioridade entre as técnicas cirúrgicas mais utilizadas na prática da urologia pediátrica.

MÉTODOS

Foram realizadas pesquisas eletrônicas na base de dados PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), pesquisa no livro de Tratado de pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria, ano de 2014 e, também, no Manual de Uropediatria da Sociedade Brasileira de Urologia junto com a Sociedade Brasileira de Pediatria, ano de 2019. Ao buscar nas bases de dados citadas acima, utilizando os seguintes descritores: Fimose; Complicações; Postectomia; foi encontrado um total de 973 artigos.

Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) ser um artigo publicado recentemente, dentro de até 10 anos atrás e (V) idiomas português e inglês. Após estabelecidos os filtros foram encontrados 240 artigos.

A escolha do material a ser utilizado foi realizada a partir da leitura do título e do resumo dos artigos em questão, permanecendo os que possuíam informações acerca do uso de corticoides tópicos, uso da técnica cirúrgica convencional ou através do uso de *Plastibell*®. Após a leitura permaneceram no estudo 17 artigos, o capítulo 2.6 do Tratado e o capítulo 16 do Manual, sendo todos eles lidos na íntegra.

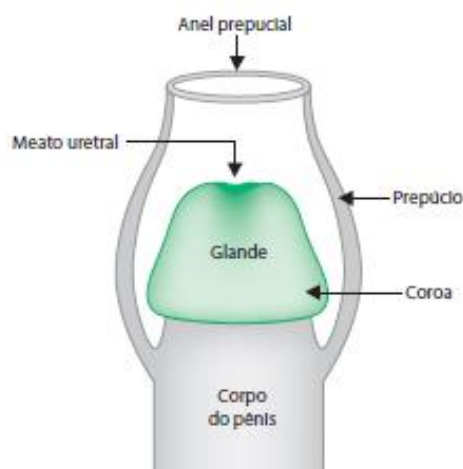
DISCUSSÃO

O prepúcio é um tecido mucocutâneo, com grande inervação, que realiza a cobertura anatômica da glândula. A função do prepúcio não é completamente elucidada, mas acredita-se que confere proteção da glândula subjacente e do meato, bem como redução de fricção durante a relação sexual e proteção contra efeitos irritativos da urina e das fezes.¹⁰

O desenvolvimento do prepúcio começa através de um espessamento da epiderme sobre a glândula, quando o embrião mede cerca de 65 milímetros (8ª semana de gestação), e cobre a glândula quando o feto tem aproximadamente 100 milímetros (16ª semana de gestação). A partir daí começa a separação do prepúcio da glândula, denominada “resolução de aderências”, um processo que termina na 24ª semana. Essa separação prepucial, que resulta da queratinização das células sob influência de andrógenos, na maioria das vezes já é suficiente aos dez dias de vida, permitindo a

retração mecânica sem agravos ao epitélio. Praticamente todos os meninos, ao nascer, têm o prepúcio aderido à glândula em toda sua extensão (Figura 02).^{3,7,8,9}

Figura 02: Anatomia do pênis.



Fonte: IASI (2014)

Como já mencionado, entre os recém-nascidos homens, 90% apresenta uma fimose fisiológica ou impossibilidade de retrair completamente o prepúcio. No decorrer dos primeiros três anos de vida, com o crescimento do corpo do pênis, acúmulo de secreções epiteliais, ereções intermitentes e masturbação na puberdade propiciam a separação do prepúcio da glândula. O prepúcio gradativamente vai se tornando mais elástico, aumentando o diâmetro do orifício prepucial, o que oportuniza a exposição da glândula à retração do prepúcio até a visualização da coroa da glândula – região arroxeada escura que contorna toda a glândula.^{6,8,9,11}

Ao nascimento, 4% dos meninos conseguem expor a glândula, 20% o fazem ao redor dos 6 meses, e aproximadamente 75%, com 1 ano de idade. Cerca de 90% dos prepúcios estão completamente retráteis aos três anos de vida e menos de 1% dos homens possui fimose aos 17 anos (Tabela 01). Entre 200 crianças incircuncisas britânicas, de 5 a 13 anos de idade, o prepúcio não podia ser retraído em 6% e parcialmente retraído em 14%.^{8,10}

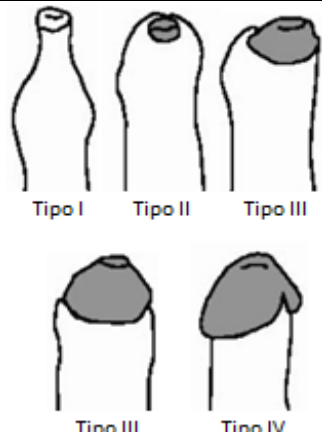
Tabela 01 – retração do prepúcio por faixa etária.

IDADE	% DE GAROTOS COM RETRAÇÃO PREPUCIAL
Ao nascimento	4%
Aos 06 meses	20%
Aos 03 anos	90%
Aos 17 anos	> 99%

Fonte: com base em NASCIMENTO (2019)

Encontra-se na literatura classificações importantes no que diz respeito a retração prepucial. A classificação mais utilizada é a que nos traz os tipos de prepúcio,

segundo Kayaba *et al* (Quadro 01), que leva em consideração a exposição da glândula. Na prática clínica a classificação da fimose tem pouca influência na decisão terapêutica. O Quadro 02 demonstra a classificação proposta por Kikiros e cols, que traz a classificação da fimose seguindo a retratibilidade do prepúcio.^{11,13,14}

Quadro 01: Tipos de Prepúcio, segundo Kayaba et al.		
Tipo I	Leve retração sem que se veja a glândula.	
Tipo II	Exposição do meato uretral com retração ligeiramente maior do prepúcio.	
Tipo III	Exposição da glândula até a sua parte média.	
Tipo IV	Exposição da glândula até a coroa.	
Tipo V	Exposição fácil de toda a glândula, incluindo o sulco balanoprepucial, sem as aderências encontradas nos tipos anteriores.	

Fonte: com base em LEANDRO (2015)

Quadro 02: Classificação da fimose de Kikiros, Beasley e Woodward	
RETRATIBILIDADE DO PREPÚCIO	
Grau 1	Retração completa, sem estreitamento atrás da glândula. Podem existir aderências congênitas à glândula.
Grau 2	Retração completa com estreitamento do mesmo atrás da glândula.
Grau 3	Exposição parcial da glândula, limita pelo prepúcio.
Grau 4	Retração discreta, mas não há exposição nem da glândula, nem do meato uretral.
Grau 5	Nenhuma retração prepucial é possível.

Fonte: com base em PRUDENTE (2018)

O diagnóstico de fimose é realizado por meio do exame físico (Figura 03). A criança é colocada em decúbito dorsal horizontal e com auxílio dos dedos polegar e indicador de ambas as mãos, o examinador tenta retraindo o prepúcio em direção à base peniana, na tentativa de expor a glândula sem promover o descolamento da superfície interna da pele do prepúcio ou causar fissuras e sangramento (Figura 04)⁶. Vale lembrar a importância de evitar tracionar o prepúcio com manobras denominadas “exercícios ou massagens”, que visariam ajudar na resolução da fimose.⁶ Tais manobras podem levar a microtraumas locais e evoluir para fibrose do prepúcio, originando uma fimose patológica secundária aos traumatismos locais (Figura 05)¹⁰. Comumente, o descolamento balanoprepucial forçado e as fissuras são os responsáveis pelo fechamento cicatricial quase completo do orifício prepucial, fazendo com que esse procedimento (“massagem”) nunca seja indicado como tentativa de resolver o problema da fimose.⁶

Figura 03: Prepúcio sem tração ao exame físico.



Fonte: IASI (2014)

Figura 04: Tração do prepúcio ao exame físico: tentativa de expor a glândula



Fonte: IASI (2014)

Figura 05: fimose patológica, adquirida pós microtraumatismos



Fonte: NASCIMENTO (2014)

Frente a um paciente com fimose fisiológica e sem complicações, a conduta deve se basear em orientações, orientação aos pais sobre a benignidade do quadro e acompanhamento através de exame físico e todas as consultas de rotina com o pediatra. Algumas orientações devem ser dadas, como por exemplo: evitar tração forçada do prepúcio para evitar sangramento e fibrose, tração cuidadosa do prepúcio durante as trocas de fralda e/ou durante o banho, que usualmente irá retraindo o prepúcio e expor a glândula gradual e progressivamente.^{1,2}

A fimose adquirida está associada à retração prepucial forçada, que não é recomendada e acarreta várias fissuras longitudinais na abertura prepucial distal (Figura

06). Quando este prepúcio é levado novamente à sua posição normal, há uma cicatrização circular com formação de um tecido fibrótico esbranquiçado não retrátil. Irritações químicas, como a dermatite amoniacal, urina residual ou a infecção secundária por colonização do esmegma, também são causas de fimose adquirida. Estas formas também se apresentam com balneamento à micção, desconforto miccional e bálano-postites de repetição.^{12,13,15}

Figura 06: 4a: Fimose fisiológica; 4b: Fimose patológica pós-trauma; 4c: Fimose patológica sem trauma ou infecção



Fonte: PRUDENTE (2018)

Há circunstâncias intermediárias, com retração parcial e aderências bálano-prepuciais, e a retração total, porém com uma área de estreitamento do prepúcio, no corpo peniano, levando a um aspecto de ampulheta.¹² Outra situação associada às aderências prepuciais é a presença de “pérolas” brancas, cistos de esmegma, sob o prepúcio, devido às escamas epiteliais retidas, que se resolvem espontaneamente.¹²

Inicialmente nas crianças maiores que 4-5 anos e naquelas que desenvolvem balanites ou balanopostites, a aplicação tópica de creme de corticosteroides no prepúcio 3-4 vezes por dia durante 4-8 semanas faz com que desapareça o anel fimótico e, comumente permite a retração do prepúcio manualmente.^{10,18} Os corticoides tópicos têm sido defendidos como seguros e alternativa ao tratamento cirúrgica, com taxas de sucesso de 67% a 95%. O uso da pomada de betametasona a 0,2 % e hialuronidase é uma opção terapêutica tópica válida que pode ter bons resultados quando usada em casos específicos, como após 1 ano de idade, com ausência de postite prévia, exposição parcial da glândula e sem fibrose importante do orifício prepucial.³

Zampieri conduziu um estudo, em 2005, comparando a aplicação bidiária de betametasona a 0,05% por 15 dias, acompanhada de uma aplicação diária nos 15 dias seguintes, com a prática da manobra de retração prepucial. Este ciclo poderia ser repetido até três vezes, sendo tomada a decisão de repetição 10 dias após término de cada ciclo. O estudo reuniu crianças entre os 4 e os 14 anos, tendo os resultados demonstrado a resolução da fimose em 96% das crianças que receberam até três ciclos

de corticosteroide *versus* 67% no grupo de controlo ($p < 0,01$).¹⁴

Nascimento realizou um estudo onde dividiu em quatro grupos 195 crianças entre os 3 e os 13 anos de idade. Foi comparada a aplicação bidiária de betametasona a 0,2% e hialuronidase *versus* betametasona a 0,2% *versus* betametasona a 0,1% *versus* placebo, com avaliações clínicas com 4 e com 8 semanas. Todos realizaram manobra de retração do prepúcio. Nos três grupos em que foi aplicado o corticosteroide, a taxa de resposta foi melhor do que no grupo placebo ($p < 0,001$) e verificou-se que aos 60 dias a resposta foi melhor do que aos 30 dias de tratamento ($p < 0,0001$).¹⁴

Um estudo duplo-cego, trazido por Pileggi, compara o uso de creme tópico com furoato de mometasona 0,1% *versus* creme hidratante (placebo). Foram observadas 110 crianças de 2 a 13 anos apresentando fimose no grau 5 de Kikiro. Os pacientes foram avaliados após 8 semanas de tratamento tópico, um total de 54 com creme hidratante e, 56 com o creme esteroide. Não respondedores de ambos os grupos receberam mais 8 semanas de tratamento com esteroides. No grupo esteroide, o anel desapareceu e a exposição à glândula foi obtida em 49 (88%) dos 56 pacientes *versus* 28 (52%) dos 54 pacientes do grupo placebo. Após um novo tratamento, no grupo esteroide, 5 dos 7 pacientes foram finalmente curados, e no grupo placebo, foram 22 dos 26. Duas crianças com fimose persistente (grau 5 de retração de Kikiro) no grupo esteroide (4%) e 4 crianças no grupo placebo (7%) acabaram realizando cirurgia.¹⁹

Foi notado, ainda, que a higienização do pênis e a tração prepucial, quando devidamente realizadas, pode desempenhar um papel importante no desaparecimento do anel fímótico também.¹⁹

A postectomia é o tratamento cirúrgico, podendo ser realizado nas diversas faixas etárias, desde o período neonatal (circuncisão), até a idade adulta; atentando-se que, do ponto de vista médico, o diagnóstico de certeza de fimose só se faz após 1 ano de idade.⁶

Recém-nascidos não circuncidados ao nascimento são menos propensos a realizar a circuncisão após a puberdade. Os familiares que estão avaliando a prorrogação da circuncisão devem ser informados que a postectomia realizada tardiamente eleva os riscos e custos, requer maior tempo de recuperação se executada durante o período neonatal e requer abstinência sexual durante o pós-operatório.⁸

No recém-nascido, a cirurgia pode ser realizada sob anestesia local, frequentemente no 2º ou no 3º dia de vida, ou, no máximo, até o 15º dia. É um procedimento que deve ser realizado em centro cirúrgico, promovendo-se descolamento

balanoprepucial, ligadura do freio balanoprepucial, remoção do prepúcio, hemostasia cuidadosa e sutura da pele interna à externa, com fio absorvível. O procedimento é clássico, podendo ser realizado, também, por meio de outras técnicas, através de *Plastibel®* ou de circuncisor.⁶

O *Plastibell®* é um dispositivo plástico descartável que comumente vem em seis tamanhos (1,1 a 1,7cm de diâmetro) junto com um cordel de fio de algodão. É uma técnica cirúrgica em que um anel de plástico é inserido sob o prepúcio e o cordel é colocado sobre o anel para fornecer hemostasia. O anel permanece no pênis durante vários dias até que o tecido necrose e o anel caia espontaneamente.⁸

Altokhais realizou um estudo randomizado trazendo uma comparação do uso de *Plastibell®* com fio de algodão e com fio de polipropileno de tamanho 0 em duzentos recém-nascidos a termo, com idade entre 24 e 48h. Os sujeitos foram divididos em dois grupos: 100 com o *Plastibell®* amarrado por um fio de algodão fornecido pelo fabricante e, outros 100 em que o mesmo foi amarrado por polipropileno 0. Concluiu que a duração média da queda de *Plastibell®* foi de 8,98 dias com o fio de algodão e 7,74 dias com o de polipropileno 0.¹⁶

A postectomia é realizado da mesma maneira nas crianças maiores, porém sempre sob anestesia geral inalatória e bloqueio anestésico peniano, com isso, há a necessidade de internação hospitalar devido anestesia geral. A alta hospitalar ocorre após um período de observação de aproximadamente quatro horas.⁶

Os pais devem ser instruídos no cuidado do pênis no momento de saída da criança da internação hospitalar. O pênis circuncidado deve ser cuidadosamente lavado com água e sabão. Grande parte das aderências presentes ao nascimento se resolve espontaneamente entre dois e quatro meses. Quando essas aderências desaparecerem fisiologicamente, o prepúcio pode ser facilmente retirado, e o pênis lavado com sabão e água.⁸

Deve-se alertar aos sexualmente ativos, pois podem perder a proteção contra infecções sexualmente transmissíveis (IST), efeito protetor de 40% a 60%, incluindo o HIV e, além disso, há o risco aumentado se o indivíduo for sexualmente ativo durante o processo de cicatrização.⁸

A ausência de circuncisão confere um aumento do risco de câncer de pênis (carcinoma *in situ* e carcinoma de células escamosas). Ao separarmos em carcinoma de células escamosas e carcinoma *in situ*, a ausência da circuncisão foi um fator de risco para o carcinoma de células escamosas invasivo, mas não para o carcinoma *in situ*.⁸

Na Uganda e no Quênia foram realizados ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito da circuncisão na satisfação e sensibilidade sexual. Entre os 5.000 participantes de Uganda, os circuncidados descreveram significativamente menos dor nas relações sexuais que os incircuncisos. No pós-operatório de dois anos, aumentou-se a satisfação sexual de medidas iniciais no grupo controle (de 98% na linha de base a 99,9%); os níveis de satisfação permaneceram estáveis entre os homens circuncidados (98,5% na linha de base, 98,4% dois anos depois).⁸

No estudo queniano (que tinha um desenho idêntico e resultados semelhantes), 64% dos circuncidados relataram sensibilidade muito maior do pênis pós-circuncisão. No seguimento de dois anos, 55% dos circuncidados relataram ter um tempo mais fácil para atingir o orgasmo, embora os resultados não tenham obtido significância estatística.⁸

Há evidências de que circuncidados podem demonstrar um limiar superior para o toque leve que os não circuncidados; esses resultados não alcançaram significância estatística para a maioria das localizações no pênis, no entanto, não é claro que sensibilidade ao monofilamento estático tem qualquer relevância para satisfação.⁸

Por ser uma cirurgia de porte pequeno, a postectomia possui a modalidade de internação hospital-dia. Sendo realizada sob uma anestesia geralmente combinada, sedação associada a anestesia loco regional. Suas taxas de complicações são baixas e dependem de fatores, como anormalidades anatômicas, comorbidades clínicas, técnica cirúrgica utilizada e idade do paciente. Suas incidências têm uma variação de somente 0,2 a 5%.^{5,6,10,17}

A Figura 07 mostra o aspecto com que o pênis deve ficar pós uma postectomia. Algumas complicações decorrentes da postectomia podem ser observadas, como sangramento, hematomas, infecção local, deiscência de sutura, estenose do meato uretral, linfedema, estenose prepucial e sinéquias balanoprepuciais.⁶

Figura 07: Aspecto pós-operatório.



Fonte: IASI (2014)

As complicações mais comumente encontradas são infecção local e

sangramento. O sangramento com incidência de até 1%. Atenção cautelosa à hemostasia durante a cirurgia e compressão apropriada na sutura da pele podem prevenir esta complicação na maioria dos casos. Complicações tardias estão associadas a inclusões de pele remanescentes e remoção insuficiente de prepúcio, o que pode resultar em contração da ferida e em cicatrização da porção distal do prepúcio – estenose. O anel fibrótico pode resultar em fimose verdadeira, necessitando reoperação em cerca de 2% dos casos.⁵

As mortes em recém-nascidos expostos a circuncisão são raras. Segundo um levantamento realizado na cidade de Nova York, não houve mortes em 500.000 circuncisões ou em 175.000 circuncisões em hospitais do Exército dos EUA. Em 1979 houve um comunicado que relatou uma morte nos Estados Unidos devido à circuncisão em 1973, e a revisão bibliográfica dos autores nos 25 anos anteriores documentou duas mortes devido a esse procedimento. A anestesia local possui complicações raras, e se baseiam principalmente em hematomas e necrose cutânea local.¹⁷

Talini realizou um estudo retrospectivo, analisando prontuários médicos de 2.441 pacientes submetidos à postectomia entre 1º de maio de 2015 a 31 de maio de 2016, no Hospital Pequeno Príncipe em Curitiba, Paraná.⁵

Foram utilizadas duas diferentes técnicas cirúrgicas, convencional e *Plastibell*®. A primeira das técnicas consistiu na postectomia clássica e foi realizada em 501 pacientes. O prepúcio redundante foi retraído, as aderências à glândula foram liberadas e, após a excisão da pele, a hemostasia foi realizada com eletrocautério. A reaproximação dos bordos da pele e mucosa foi realizada com sutura absorvível (Catgut 5-0).⁵

Na segunda, com o uso do *Plastibell*®, constituída por 1.940 pacientes, o prepúcio redundante foi puxado para cima, e o dispositivo, posicionado entre o prepúcio e a glândula. O tamanho do anel utilizado é de escolha conforme tamanho da glândula. Um fio não absorvível, cordel, foi amarrado ao redor do dispositivo, e o prepúcio distal foi excisado. Não foi utilizado curativo e, no pós-operatório imediato, foi utilizada neomicina tópica.⁵

Da amostra estudada por Talini (Figura 08), 80 (3,27%) delas apresentaram complicações, necessitando reintervenção cirúrgica. Entre os pacientes com complicações, 18,8% foram submetidos à postectomia clássica e 81,2%, operados utilizando o anel. A taxa de complicação foi de 3% nas postectomias convencionais contra 3,4% nas com *Plastibell*®.⁵

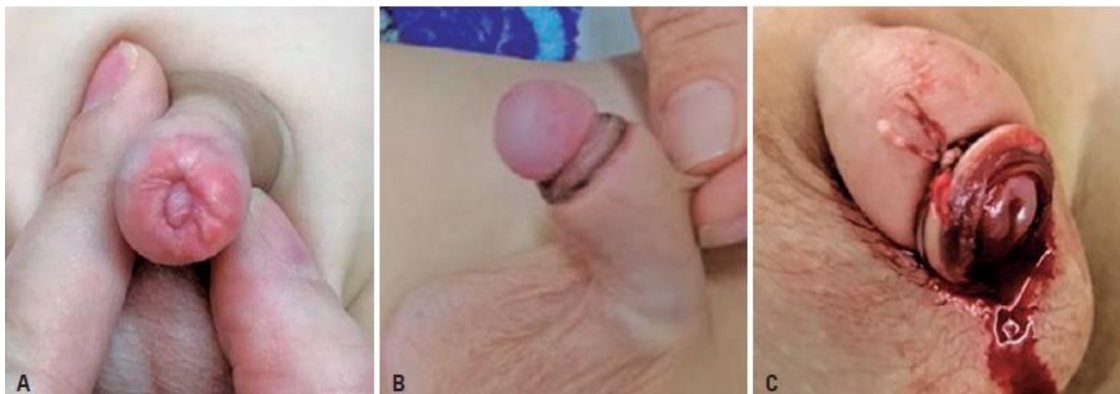
Figura 08: Técnicas para postectomia – convencional vs uso do Plastibell®



Fonte: TALINI (2018)

Foram encontrados 22,8% casos de estenose de prepúcio, 32,9% de sangramento, 41,8% de parafimose ocasionada pelo deslocamento do anel plástico, 1,2% de hematoma no sítio da punção anestésica e 1,2% de infecção de ferida operatória associada à retenção do *Plastibell*® pelo prepúcio (Figura 09).⁵

Figura 09: Complicações encontradas no pós-operatório.



(A) Estenose prepucial após postectomia clássica. (B) Parafimose por descolamento do anel plástico. (C) Hematoma após postectomia com anel plástico. FONTE: TALINI (2018)

Um aspecto importante a ser elencado é a vida sexual pós postectomia. Deve-se alertar aos sexualmente ativos, pois podem perder a proteção contra infecções sexualmente transmissíveis (IST), efeito protetor de 40% a 60%, incluindo o HIV e, além disso, há o risco aumentado se o indivíduo for sexualmente ativo durante o processo de cicatrização.⁸

Existem contraindicações formais que impedem ou postergam a postectomia no neonato: peso <2.500 gramas, prematuridade, <5 dias de vida, convulsões localizadas ou generalizadas, anúria, hemofilia, icterícia, diarreia, febre, vômitos, doenças de pele, micose oral, inflamações nos olhos, alterações na dinâmica cardiorrespiratória, doenças e afecções clínico-cirúrgicas, artéria umbilical única e anomalias congênitas, principalmente se na genitália externa ou com risco de morte.⁹

De maneira geral, as contraindicações absolutas envolvem as anomalias

penianas, uma vez que o prepúcio é a fonte de pele de escolha para a correção de inúmeras anomalias penianas e uretrais, sendo a operação inadequada em pacientes com hipospádia ou encurvamento peniano; o pênis embutido, quando a remoção de excessiva quantidade de pele peniana pode causar aprisionamento do pênis na gordura suprapúbica. A diátese hemorrágica e todas as coagulopatias devem ser avaliadas e corrigidas no pré-operatório, sendo considerada uma contraindicação relativa; bem como as comorbidades associadas e a prematuridade. A cirurgia eletiva deve ser adiada e programada para um momento em que os riscos sejam controlados.⁹

CONCLUSÃO

Tendo em vista o objetivo do estudo que compreendeu realizar uma revisão através de artigos selecionados e demais materiais como livros e manuais sobre as principais terapêuticas no tratamento da fimose e comparar as principais técnicas cirúrgicas tendo em vista suas indicações e riscos de complicações, pode-se concluir que a tanto o tratamento clínico quanto o cirúrgico apresentam resultados benéficos não havendo inferioridade entre os tratamentos, assim com os efeitos adversos das abordagens cirúrgicas, tanto convencional quanto a com *Plastibell*® não apresentam diferenças significativas estatisticamente entre eles. Dentro das opções terapêuticas cirúrgicas não houve diferença estatisticamente importante quando comparadas as complicações entre as diferentes técnicas cirúrgicas utilizadas. Entretanto, vale ressaltar que a estenose de prepúcio foi mais frequentemente encontrada quando se optou pela técnica convencional enquanto demonstrou-se uma tendência a maior risco de sangramento com uso da técnica do *Plastibell*®. No entanto, a não realização de uma terapêutica seja ela cirúrgica ou clínica é acompanhada do comprometimento da higiene adequada do pênis, propiciando, por meio do acúmulo de urina e secreções, o desenvolvimento de processo inflamatório local frequente, a postite. Ademais, a superfície interna do prepúcio, com suas características diferentes da externa, podem aderir bactérias, podendo provocar infecção do trato urinária (ITU). A fimose também pode ser responsabilizada por infecções sexualmente transmissíveis (IST) e câncer de pênis.

Pode-se também observar que a idade ideal para realizar a postectomia é depois do primeiro ano de vida e antes dos 18 meses de idade, quando o menino já começa a ter consciência do genital masculino. O tratamento com aplicação de corticosteroides tópicos pode ser indicado devido à sua baixa morbidade, por ser indolor, não traumático e pelo baixo custo. A literatura demonstrou a eficiência do tratamento com

corticosteroides para aliviar a estenose prepucial. Este tratamento se baseia no efeito da aceleração do crescimento e expansão prepucial, que ocorre normalmente ao longo de vários anos e que geralmente resulta no alívio espontâneo da condição não retrátil.

A postectomia sempre que realizado com a indicação médica, tanto a convencional quanto a com uso do *Plastibell*® possuem alta resolatividade e, apesar de possuírem complicações com risco de sangramento, retenção urinária, infecção e inflamação, as taxas de insucesso são extremamente baixas, variando de 0,2 a 5%. Possuindo exceções para este tipo de procedimento quando há infecções de repetição, processo inflamatório que desenvolve parafimose, devendo, assim, ser tratado mais precocemente.

REFERÊNCIAS

1. Lourenção PLTA, Queiroz DS, Junior WEO, Comes GT, Marques RG, Jozala DR, et al. Tempo de Observação e Resolução Espontânea de Fimose Primária em Crianças. Rev. Col. Bras. Cir., 2017.
2. World Health Organization and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Male circumcision: global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability, 2007.
3. Korkes F, Silva JL, Pompeo ACL. Circuncisão por Motivos Médicos no Sistema Público de Saúde do Brasil: Epidemiologia e Tendências. einstein, São Paulo, 2012.
4. Britto CA, Marinho DFS, Fernandes MCP, Carvalho PSL, Barbosa TDA. Avaliação do Impacto da Circuncisão Realizada em Adultos no Tamanho Peniano. UruHuol, Rio Grande do Norte, 2010.
5. Talini C, Antunes LA, Carvalho BC, Schultz KL, Peralta DVMH, Aranha JAA, et al. Postectomia: Complicações Pós-operatórias Necessitando Reintervenção Cirúrgica. einstein, São Paulo, 2018.
6. Iasi M. Fimose: O Que Fazer e Quando Realizar? In: Júnior DC, Burns DAR, Lopez FA, Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 3ed. Barueri, SP: Manole, 2014. P. 3209-3212.
7. Silva IP. Postectomia Clássica versus Dispositivo Plástico: Identificando e Gerenciando Custos Operacionais. Rev Univ Fed Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.
8. Pereira DA, Robles T, Tâmega IE, França WMG. Circuncisão Profilática: O Caso em Questão. Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v.15, n.4, 2013. P. 90-94
9. Falcão BP. Comparação dos Aspectos Estético e Cicatricial Pós-operatórios de Pacientes Submetidos à Postectomia Eletiva por Diferentes Técnicas Cirúrgicas. [dissertação]. Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018.
10. Nascimento F, Otoni S. Fimose. In: Calado A, Rondon AV, Netto JMB, Bresolin NL, Martins R, Júnior UB, Manual Uropediatria – Guia para Pediatras. Sociedade Brasileira de Pediatria. Sociedade Brasileira de Urologia. Rio de Janeiro, 2019. P. 302-315
11. Silva CB, Alves MC, Ribeiro JC, Santos AR. Fimose e Circuncisão. Acta Urológica.

Braga, Portugal, 2006.

12. Silva EA, Queiroz e Silva FA, Bastos Netto JM, Dekermacher S, Loayza EAC. Cirurgia Peniana: Fimose e Hipospádia: Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2006.
13. Prudente A, Palma PCR. Fimose: Conceitos e Atualidades. Moreira Jr Editora. Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, 2018.
14. Leandro T, Pinto C, Naguindás P, Silva A, Eustáquio N, Diaz RN, Silveira T. Tratamento da Fimose com Corticosteroides Tópicos: Revisão Baseada na Evidência. Acta Pediatr, Torres Vedras, Portugal, 2015.
15. Tekgül S, Riedmiller H, Dogan HS, Hoebeke P, Kovcara R, Nijman JM, et al. Diretrizes Para a Urologia Pediátrica, 2012. P. 423-425
16. Altokhais T, Elsarrag A, Khan S, Alshehri A, Albassam A. Neonatal Plastibell Circumcision: Does The Thread Type Matter? A Prospective Randomized Study. Journal of Pediatric Urology, vol. 15, Arábia Saudita, 2019. P. 562.e1-562.e5
17. Schoen EJ, Anderson G, Bohon C, Júnior HF, Poland RL, Wakeman EM. Pediatrics. Task Force on Circumcision Report of the Task Force on Circumcision. American Academy of Pediatrics, vol. 84, Illinois, 1989.
18. Ashfield JE, Nickel KR, Siemens DR, Macneily AE, Nickel JC. Treatment of Phimosis with Topical Steroids In 194 Children. The Journal of Urology, vol. 169, Ontário, Canadá, 2003.
19. Pileggi FO, Vicente YAMVA. Phimotic Ring Topical Corticoid Cream (0.1% Mometasone Furoate) Treatment in Children. Journal of Pediatric Surgery, Ribeirão Preto, São Paulo 2007.

O MOVIMENTO CONTRA VACINAÇÃO E O AUMENTO DAS EPIDEMIAS NO BRASIL

THE ANTI-VACCINATION MOVEMENT IN THE INCREASE OF EPIDEMICS IN BRAZIL

Sérgio M. Miranda¹; Benisia M. B. C. Adell²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Movimento contra Vacinação; Programas de Imunização; Recusa de Vacinação
Keywords: Anti- Vaccination Movement; Immunization Programs; Vaccination Refusal

RESUMO

Introdução: As vacinas são uma das medidas mais importantes da medicina preventiva para proteger a população de doenças e infecções. A imunização infantil é uma das maiores realizações da medicina moderna e é uma das principais conquistas em saúde pública do século XX. O medo de vacinas e mitos contra ela não é um fenômeno da era digital. Movimentos contrários à vacinação remonta desde a criação da primeira vacina por Edward Jenner em 1796 e atualmente são amplamente difundidos na internet, o que preocupa a maioria dos profissionais da saúde. **Justificativa:** Este estudo justifica-se pela necessidade em avaliar a diminuição da cobertura vacinal correlacionado ao aumento dos grupos contrários à vacinação. **Objetivos:** Conhecer os impactos do movimento contra vacinação no aumento das epidemias no Brasil. **Métodos:** Revisão da literatura de artigos encontrados na Biblioteca Virtual em Saúde contidos nas bases de dados SciELO e MEDLINE e Artigos de Lei publicados no Diário Oficial da União. **Discussão:** As informações relacionadas à imunização difundidas na internet, em sites como YouTube, Facebook, Twitter, Google provocam queda nas taxas de vacinal em diversos países. No Brasil a recusa vacinal está aumentando de forma gradual sem grandes intervenções pelas autoridades, diminuindo a imunização de rebanho e com potencial de aumento indiscriminado de doenças imunopreveníveis no futuro. **Conclusão:** Os movimentos contrários à vacinação causam prejuízos irreparáveis para a saúde pública e necessita de mais incentivos para reduzir o atraso e a recusa vacinal no Brasil.

¹ Aluno do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. dr.sergiomiranda@icloud.com

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

ABSTRACT

Background: Vaccines are one of the most important preventive medicine measures to protect the population from disease and infection. Child immunization is one of the greatest achievements of modern medicine and one of the major achievements in public health of the twentieth century. Fear of vaccines and myths against them is not a phenomenon of the digital age. Movements against vaccination exists since Edward Jenner's first vaccine was created in 1796, and are now widespread on the Internet, or are a concern to most health professionals. **Rationale:** This study is justified by the need to evaluate the decrease in vaccine coverage correlated with the increase in groups opposed to vaccination. **Objectives:** To know the impacts of the movement against vaccination in the increase of epidemics in Brazil. **Methods:** Literature review of articles found in the Virtual Health Library contained in SciELO and MEDLINE databases and Law Articles published in the Federal Official Gazette. **Discussion:** Information related to immunization disseminated on the Internet, on sites such as YouTube, Facebook, Twitter, Google, drop vaccination rates in several countries. In Brazil, vaccine refusal is gradually increasing without major intervention by the authorities, decreasing herd immunization and the potential for indiscriminate increase of immune preventable diseases in the future. **Conclusion:** Movements contrary to vaccination cause irreparable harm to public health and need more incentives to reduce delay and refusal of vaccination in Brazil.

INTRODUÇÃO

As vacinas são uma das medidas mais importantes da medicina preventiva para proteger a população de doenças e infecções¹. A imunização infantil é uma das maiores realizações da medicina moderna². É uma das principais conquistas em saúde pública do século XX pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)³. Desde o surgimento e disseminação do uso de vacinas, os movimentos contra vacinação nunca desapareceram completamente, com focos intermitentes em diferentes partes do mundo, baseados em motivos teológicos, ceticismo e obstáculos legais¹.

O medo de vacinas e mitos contra ela não é um fenômeno da era digital. Movimentos contrários à vacinação remonta ao século XVIII, alguns anos após o médico britânico Edward Jenner ter criado, em 1796, a primeira vacina produzida no mundo, após a inoculação de secreções de uma paciente infectada com varíola bovina em uma criança sem a doença. Em 1798 seu trabalho foi reconhecido, mas o método de infectar pessoas com material colhido de indivíduos doentes não foi aceito totalmente pelas

classes sociais e médicas. Muitos se opuseram às vacinações por motivos ideológicos, políticos e legais¹.

Após a aprovação de leis na Grã-Bretanha no início do século XIX, obrigando os pais a vacinarem seus filhos, alguns ativistas políticos criaram a Liga Anti-Vacinação de Londres. Este foi o primeiro movimento organizado contra a vacinação relatado. A liga enfatizava estar protegendo as liberdades das pessoas que estavam sendo “invadidas” pela vacinação compulsória e conseguiram em 1898 legalizar a recusa vacinal¹.

O movimento contra vacinação foi fortemente propagado nos últimos anos pela publicação de um artigo fraudulento no The Lancet pelo ex-pesquisador e ex-médico britânico, Andrew Wakefield, que correlacionou a vacinação contra sarampo, rubéola e caxumba (tríplice viral ou MMR) com o desenvolvimento de autismo em crianças. Como consequência no Reino Unido, em 1998, foi identificado 56 casos de sarampo – em 2008 o sarampo foi declarado endêmico pela primeira vez em 14 anos. Na Irlanda, em 2000, como resultado direto da queda nas taxas de vacinação após a controversa causada por Andrew Wakefield, foram relatados 1.500 casos e três mortes. Já na França, mais de 22.000 casos de sarampo foram relatados de 2008 a 2011¹.

Outro exemplo foi um relatório publicado em 1974 que creditou 36 reações neurológicas relacionadas à vacina contra Coqueluche, causou a diminuição da taxa de vacinação para Coqueluche no Reino Unido de 81% no mesmo ano para 31% em 1980¹.

A institucionalização das políticas públicas de vacinação no Brasil teve início com a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), através da Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. A lei dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças e dota o Estado brasileiro de um marco legal no que se refere à vacinação. Essa lei foi formulada antes da criação do Sistema Único de Saúde (SUS) e antes da Constituição Federal de 1988, e regulamentada pelo Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976 que detalhou a forma como deveria ser executada a vacinação no país⁴.

No Art. 29 deste decreto⁵: “É dever de todo cidadão submeter-se e os menores dos quais tenha a guarda ou responsabilidade, à vacinação obrigatória.” A dispensa da vacinação obrigatória somente será permitida à pessoa que apresentar Atestado Médico de contraindicação explícita da aplicação da vacina³, um exemplo: alergia a ovo. Conforme o Art. 27:

“Serão obrigatórias, em todo o território nacional, as vacinações como tais definidas pelo Ministério da Saúde, contra as doenças controláveis por essa técnica de prevenção, consideradas relevantes no quadro nosológico nacional⁵.”

A obrigatoriedade em vacinar menores foi reforçada pelo Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) através da Lei nº 8.069, no parágrafo único do Art. 14, estabelece que⁶: “É obrigatória a vacinação das crianças nos casos recomendados pelas autoridades sanitárias”. O Conselho Federal de Medicina (CFM) aprofunda ainda mais o assunto e orienta os profissionais de saúde quando estiverem diante da recusa de vacinação infantil pelos pais:

“o melhor interesse do menor deve prevalecer e a responsabilidade do médico e da instituição hospitalar existe independente da dos pais. Portanto, havendo ou não culpa dos pais ou responsáveis, faz-se necessária a notificação e a tomada de decisão a favor da proteção desse menor, que está sofrendo situação de desamparo⁶.”

Quando se trata de vacinas, principalmente na internet, as informações falsas são abundantes e fáceis de encontrar. Os autores virtuais contrários à vacinação usam inúmeras táticas para prover seus conteúdos, incluindo distorcer a ciência, censurar a oposição, mudar hipóteses, atacar críticos. Também contam com apoio de artistas, pseudo-intelectuais e formadores de opinião, que propagando falácias e superestimam a toxicidade das vacinas, seus efeitos adversos e eficácia. Essas táticas não são apenas enganosas e desonestas, mas também são eficazes para muitas pessoas, contribuindo para diminuição das taxas de vacinação do indivíduo e seus dependentes¹.

Existem várias classificações em relação as pessoas e sua interação com as vacinas. Existem indivíduos que aceitam com cautela estão dispostos a vacinar, esses têm consciência da possibilidade de apresentarem raros efeitos adversos. Pessoas desinformadas, porém, abertas à educação em saúde, estão dispostas a vacinar após receberem as informações apropriadas. Esses podem já terem tido contato com alguma teoria contra vacinação da internet, mídia ou amigos e se apresentarem resistentes a rejeitar suas crenças, mas tendem a mudarem de opinião após receberam as informações corretas⁷.

Já os hesitantes têm preocupações significativas sobre os riscos da vacinação. Nesse caso é importante que o profissional da saúde estabeleça vínculos de confiança ao oferecer as informações, desmitificando a vacinação de forma gradual. Esses pais podem atrasar as vacinas sendo um vacinador tardio ou serem um vacinador seletivo apenas das vacinas que julga ser necessária. E o recusador vacinal é aquele que recusa todas as vacinas por causa de crenças religiosas ou filosóficas e julgam a imunização desnecessária e até prejudicial⁷.

Um estudo da Academia Americana de Pediatria examinou as experiências dos pediatras em sobre a recusa vacinal dos pais em 2006 (n=629) e 2013 (n=627) e

evidenciou aumento de 74,5% para 87%, respectivamente. Os pediatras perceberam que os pais estão cada vez mais recusando por acreditarem que são desnecessárias (63,4% em 2006 vs 73,1% em 2013). Os pediatras estimaram, em média, que 7,3% de todos os pais pediram adiamento de 1 vacina, 7,1% de algumas e 4,3% de todas as vacinas. Os motivos em retardar as vacinas apontados pelos estudos citam a preocupação com o desconforto do filho em 75% e o medo de que muitas vacinas sobrecarreguem o sistema imunológico do filho em 72,5% dos casos. Em 2006, 74,5% dos pediatras relataram ter experimentado algum caso de recusa vacinal, já em 2013 o número subiu para 87%⁴.

Ainda, outras razões para o movimento anti-vacinação podem ser devidas a razões pessoais, como visões religiosas ou seculares. Uma queda nas imunizações representa uma ameaça à imunidade do rebanho que o mundo da medicina trabalhou duro para alcançar. As comunidades globais agora estão mais conectadas do que nunca, o que se traduz em uma maior probabilidade de transmissão de patógenos. Este estudo justifica-se pela necessidade em avaliar a diminuição da cobertura vacinal correlacionado ao aumento dos grupos contrários à vacinação, comprovados através do Plano de Incentivo à Extensão (PIEx) – A influência dos grupos antivacinas no aumento das epidemias em Teresópolis, RJ – que avaliou 252 moradores do Bairro Rosário. Através desse projeto de extensão, constatei que o impacto do movimento contra vacinação e a recusa de vacinação devem ser melhor investigado, a fim de construir medidas político-sociais de intervenção.

OBJETIVOS

Primário: Conhecer os impactos do movimento contra vacinação no aumento das epidemias no Brasil

Secundários: Identificar os principais meios de veiculação de informações contrárias à vacinação;

Identificar a influência dos programas de imunização na diminuição das infecções após implantação das vacinas específicas.

MÉTODOS

Este artigo é uma Revisão da Literatura confeccionado através da confirmação dos descritores no Descritores em Ciência em Saúde (DeCS), seguida de busca dos mesmos na Biblioteca Virtual em Saúde (bvs). Foram pesquisados os descritores Movimento contra Vacinação, Programas de Imunização e Recusa de Vacinação, ambos

em língua inglesa para aumentar a amostragem, no dia 30 de junho de 2019. Sendo encontrados o total de 84 artigos para movimento contra vacinação, 14.395 artigos para programas de imunização e 230 artigos para recusa de vacinação. Também foi utilizado uma lei e um decreto de lei publicados no Diário Oficial da União em 1975 e 1976, respectivamente.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos contendo texto completo; limite em humanos; idioma espanhol, inglês e português. Como critérios de exclusão, foram excluídos artigos não gratuitos e que não apresentavam relevância para o estudo em questão. Dessa forma, selecionamos 26 artigos para movimentos contra vacinação, 39 para programas de imunização e 39 para recusa da vacinação. Após isso, excluímos os artigos duplicados, totalizando 86 artigos.

Após leitura dos artigos, selecionamos os 16 que mais se adequaram ao objetivo da pesquisa. Sendo cincoda base de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e oito da MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), destes oito em inglês, cinco em português. Os artigos, foram publicados entre após 2011.

RESULTADOS

Este artigo é uma Revisão bibliográfica que avalia as origens dos movimentos contra vacinação, o papel da internet na propagação de informações relacionados, o atual fortalecimento do movimento e as repercussões na saúde individual e coletiva. As vacinas, no Brasil, são disponibilizadas gratuitamente pelo SUS através do PNI, por administração das Secretarias de Saúde. Como o país tem dimensões continentais, cada região apresenta respostas particulares em relação a uma determinada vacina ou campanha de imunização.

No mundo, a pneumonia é a principal causa de morte em menores de cinco anos e a segunda nos principais estados brasileiros. Uma revisão sistemática realizada na América Latina e no Caribe entre 1990 e 2006 estimou que a vacina PCV7 poderia ter evitado um total de 678.161 casos de otite média aguda, 175.932 de pneumonia e 2.768 de meningite pneumocócica em menores de 5 anos. Anualmente, poderiam ter sido evitadas 9.478 mortes, o que corresponde a um caso para cada 80 crianças vacinadas⁸.

Um estudo realizado no estado de Santa Catarina em 2010 avaliou a redução da mortalidade em crianças menores de um ano após a implantação da vacina pneumocócica PCV10. As taxas caíram de 29,69/100.000 habitantes entre 2006 e 2009 para 23,40 por 100 mil entre 2010 e 2013, representando uma redução de 11%. Um estudo realizado em Goiânia – Goiás, no início de 2011, aponta redução de 44% na

colonização pelos 10 sorotipos vacinais em crianças que receberam as 3 doses recomendadas. Já a incidência de meningites por pneumococo em menores de 1 ano de idade caiu de 7,15/100.000 em 2010 para 5,7/100.000 em 2011, ano seguinte à implantação da vacina de forma gratuita pelo SUS⁸.

Uma revisão de 37 artigos publicados na Austrália, Europa e América do Norte sobre a importância da vacina PCV7 na diminuição da incidência de doenças pneumocócica invasiva, sendo a menor redução registrada na Espanha (39,9%) e a maior nos Estados Unidos (99,1%). Na Gâmbia, um estudo randomizado acompanhou 22 mil crianças e evidenciou uma proteção contra pneumonia conferida pela vacina PVC9 de 27%, reduzindo em 16% as mortes entre as crianças vacinadas. No Uruguai, um estudo apontou declínio nas taxas de hospitalização por pneumonia comprovada de 20,4% em menores de 14 anos⁸.

No estado do Rio Grande do Sul, entre 1995 e 2001, foram registrados 13.924 casos de meningites. Após a implantação da vacina específica contra *Haemophilus influenzae* b (Hib), em 1999, a incidência diminuiu de 1,35/100.000 habitantes em 1995 para 0,31/100.000 em 2000, atingindo 0,15/100.000 em 2001 ($p < 0,01$). Apresentando uma redução de 5,7% para 1%⁹. Isso comprova a eficácia da imunização para a diminuição desta doença e sua contribuição para a Saúde Coletiva⁹.

A partir de 1999, o Ministério da Saúde passou a oferecer de forma gratuita, por meio de campanhas anuais, a vacina contra Influenza para populações-alvo. O número total de hospitalizações notificadas ao Sistema de Informações Hospitalares relacionadas à influenza entre os idosos no período entre 1992 e 2006 atingiu 4.361.370 casos, destes 51,4% foram causados por pneumonia e influenza e 48,6% por bronquite e obstrução crônica de vias aéreas. Isso representa uma média de 22 hospitalizações/1000 idosos/ ano, com redução significativa após a implementação da vacina de 10.045 idosos por ano. As regiões com maiores quedas anuais foram a Sul (diminuição média de 1,61/1.000 idosos), seguida pelo Centro-Oeste (0,77/1.000), Sudeste (0,73/1.000) e Nordeste (0,45/1.000), enquanto a região norte não apresentou redução¹⁰.

Já um estudo transversal de base populacional em dois estágios realizado em Campinas – São Paulo entre 2008 e 2009 avaliou a prevalência da vacinação contra influenza em 1.517 idosos e constatou que apenas 62,6% referiram vacinação prévia no ano anterior, com 98% dos entrevistados vacinados no Serviço Público de Saúde.

Ao analisar a não-adesão à vacina contra influenza em 950 idosos, 46,5% não

consideravam a vacina necessária; 36,7% tinham a crença de que a vacina provoca reações adversas; 3,6% relatou falta de orientações sobre a vacina; 2,2% teve dificuldade de acesso e 11% citaram outros motivos¹¹.

Uma revisão de prontuários realizada em dois hospitais comunitários americanos rastreou todas as crianças entre seis e 18 meses internadas por motivos diversos. Das 786 admissões, mais de 90% dos pais relataram que seus filhos estavam em dia com a vacina contra influenza, porém apenas a metade realmente havia recebido. Daqueles que foram elegíveis para receber a vacina 49,8% se recusaram por motivos diversos, dentre eles: 24,1% preferiam realizar a vacinação no consultório; 16,1% por preocupação com efeitos colaterais ou reações adversas; 13% simplesmente não queriam vacinar; 8% por dúvida sobre a eficácia; 6,7% nunca haviam vacinado os filhos; 5,6% julgavam desnecessária para crianças saudáveis e 6,8% por temerem que a criança já estava doente¹².

Os pais que atrasam as vacinas têm motivações diferentes dos pais que recusam as vacinas. Muitos pais atrasam as vacinas pela necessidade de obter mais informações ou falta de tempo; enquanto os que recusam, apresentam preocupações relacionadas à credibilidade, superstições e são relutantes em receber as informações por fontes seguras¹³. Do ponto de vista dos pediatras, os pais que recusam as vacinas têm maior probabilidade de acreditar que as vacinas são desnecessárias¹⁴. A maioria dos pais que recusam as vacinas acreditam que os filhos têm baixo risco de adquirir doenças e que os riscos para efeitos adversos eram demasiados¹⁵.

Um estudo enviou lembretes por correio eletrônico ou telefone para adolescentes de 11 a 17 anos com atraso vacinal da meningocócica conjugada quadrivalente (MenACWY), Tdap e HPV. A aceitação aumentou em 21% nos grupos de lembretes por correio eletrônico e em 17% nos lembretes por telefone em comparação com um grupo controle. Esta é uma ótima medida para aumentar as taxas de vacinação dos indivíduos cadastrados no PNI⁷.

Quando se trata de vacinas, as informações falsas são abundantes e de fácil acesso na internet. No YouTube, um estudo analisou os vídeos relacionados à imunização e constatou que 32% apresentavam informações contrárias - com classificações mais alta e mais visualizações em comparação com vídeos pró-vacinação. No MySpace, 43% relatavam a imunização contra HPV de forma negativa, citando dados imprecisos. Um estudo semelhante realizado no Canadá identificou que 60% dos conteúdos relacionados a vacina contra influenza no Facebook, Twitter, YouTube e Digg

promoveram sentimentos que incitavam a recusa vacinal. Outro estudo examinou os primeiros 100 sites quando se pesquisa “vacinação” e “imunização” no Google e concluiu que 43% eram contrários à vacinação – incluindo os 10 primeiros, com mais visualizações¹.

Um estudo americano analisou como os usuários de sítios eletrônicos relacionados a vacinação avaliavam a precisão das informações médicas contidas e concluiu que 59% dos participantes acreditavam que todas as informações eram verídicas. No entanto, dos 40 sítios analisados, apenas 18 eram realmente precisos, enquanto 22 eram imprecisos. A pesquisa também mostrou que a visualização de um site contra vacinação por apenas cinco a dez minutos aumenta a percepção dos riscos da imunização e diminui a percepção dos riscos da omissão¹.

CONCLUSÃO

As informações corretas oferecidas pelos profissionais da saúde são a principal razão pela qual as pessoas relutantes mudam de ideia sobre a vacinação.

Muitos estudos indicam que médicos e enfermeiros devem aproveitar todas as oportunidades para verificarem as Cadernetas de vacinação, promoverem educação em saúde e advogarem a favor da imunização. Ainda mais no Brasil que as vacinas são oferecidas de forma gratuita através do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. *Cureus*. 2018;10(7).
2. Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Committee on Infectious Diseases, Committee on State Government Affairs, Council on School Health and Section on Administration and Practice Management. Medical Versus Nonmedical Immunization Exemption for Child Care e School Attendance. *Jour Pediatrics*. 2016;138(3).
3. Houghth-Telford C, Kimberlin DW, Aban I, Hitchcock WP, Almquist J, Kratz R, et al. Vaccine Delays, Refusals, and Patient Dismissals: A Survey of Pediatricians. *Jour Pediatrics*. 2016; 138(3).
4. Brasil. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 1975; 31 out.
5. Brasil. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 1976; 12 ago.

6. Waksman RD, Hirschheimer MR. Manual de atendimento às crianças e adolescentes vítimas de violência. Conselho Federal de Medicina/Sociedade de Pediatria de São Paulo. Brasília. 2011.
7. Bernstein HH, Bocchini JA. Practical Approaches to Optimize Adolescent Immunization. American Academy of Pediatrics Clinical Report. 2017;139(3).
8. Vieira EKL. O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2016;32(3)
9. Kmetzsch CI, Schermann MT, Santana JCB, Estima CL, Faraco FJ, Silva CM, et al. Meningites por *Haemophilus influenzae* b após a implantação da vacina específica. J. Pediatr. 2003; vol.79 no.6.
10. Daufenbach LZ, Duarte EC, Carmo EH, Campagna AS, Santos CAST. Impacto da vacinação contra influenza na morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde. 2014; vol.23 no.1.
11. Francisco PMSB, Barros MBA, Cordeiro MRD. Vacinação contra influenza em idosos: prevalência, fatores associados e motivos da não-adesão em Campinas, São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2011; vol.27 no.3
12. Cameron MA, Bigos D, Festa C, Topol H, Rhee KE. Missed Opportunity: Why Parents Refuse Influenza Vaccination for Their Hospitalized Children. Jour Pediatrics. 2016;6(9).
13. Gilkey MB, Calo WA, Marciniak MW, Brewer NT. Parents who refuse or delay HPV: Differences in vaccination behavior, beliefs, and clinical communication preferences. Research papers. [acesso em 10 jun. 2019]; 680-6. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1247134>
14. Du J, Xu J, Song HY, Tao C. Leveraging machine learning-based approaches to assess human papillomavirus vaccination sentiment trends with Twitter data. BMC Medical Informatics and Decision Making. 2017; vol.17 no.69.
15. Bernstein HH, Bocchini JA. The Need Optimize Adolescent Immunization. Official Journal of the American Academy of Pediatrics. 2017;139(3).

DEFINIÇÃO DE SEPSE E POSSÍVEIS IMPACTOS NA MORTALIDADE

DEFINITION OF SEPSIS AND POSSIBLE IMPACTS ON MORTALITY

Christyan S. O. Santos¹; Mario C. A. Perez²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Sepsis; diagnóstico; tratamento; mortalidade.

Keywords: Sepsis; diagnosis; treatment; mortality.

RESUMO

Introdução: A sepsis foi por muito tempo definida como uma resposta inflamatória sistêmica a um agente infeccioso (provável ou confirmado), fosse ele um vírus, bactéria, protozoário ou fungo. Mais recentemente, a sepsis passou a ser vista como uma resposta desregulada do organismo frente a uma infecção, levando à instalação de disfunção orgânica. Além da mudança na definição da condição, o consenso que a trouxe, denominado Sepsis 3.0, introduziu novos conceitos e a utilização rotineira de escores (SOFA e qSOFA). Além disso, em sintonia com os avanços recentes, a última atualização da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC – 2018) trouxe como novidade a fusão dos pacotes de 3 e 6 horas em um único pacote de 1 hora. **Objetivos:** Realizar revisão da literatura médica pertinente acerca das definições e conceitos relativos à sepsis. Analisar as evidências acumuladas comparando a efetividade do novo modelo definidor de sepsis (SEPSIS 3.0) em relação ao modelo previamente vigente. **Metodologia:** Foi procedida uma revisão da literatura mediante busca eletrônica nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores *sepsis*, *diagnosis*, *treatment* e *mortality*. **Desenvolvimento:** Além da nova definição da sepsis, dois novos escores de avaliação de pacientes com suspeita da condição foram introduzidos pelo consenso Sepsis 3.0, o SOFA e o qSOFA. Os estudos mostram que a nova definição da sepsis trouxe vantagens em relação ao entendimento da fisiopatologia da condição. Entretanto, a utilização dos novos escores ainda enfrenta obstáculos, como aplicabilidade difícil, possível retardo do diagnóstico, redução na sensibilidade e diminuição da importância relativa atribuída à dosagem sérica do lactato. Em relação à fusão dos pacotes de 3 e 6 horas, com a implementação do chamado pacote da hora 1 da sepsis, em princípio

¹ Acadêmico do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO. kyosannder@hotmail.com.

² Professor Titular do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.
mcastroalvarez@globo.com

parece um tempo muito curto para que se complete a realização de tantos procedimentos. **Conclusão:** O estudo da sepse tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Estratégias recentemente incorporadas no manejo da condição têm evidenciado uma maior especificidade diagnóstica, numa clara tentativa de diminuir a mortalidade relacionada à sepse.

ABSTRACT

Background: For a long time, sepsis was defined as a systemic inflammatory response to an infectious agent (probable or confirmed), either a virus, bacteria, protozoan, or fungus. Recently, however, its definition has changed. Sepsis is currently considered as an unregulated response of the human being to a microorganism leading to organic dysfunction. The Sepsis 3.0 consensus brought new concepts and scores such as SOFA and qSOFA into light. In addition, the latest Surviving Sepsis Campaign (SSC) update joined the 3- and 6-hours management bundles into a single 1-hour bundle. **Objectives:** We conducted a review on the relevant medical literature about the definitions and concepts related to sepsis, trying to analyze how accumulated evidence compares the effectiveness of the new sepsis model (SEPSIS 3.0) against the previous model. **Methods:** We performed a literature review in the electronic indexed databases PubMed, SciELO, and LILACS, searching the keywords sepsis, diagnosis, treatment, and mortality. **Development:** Besides the new definition of sepsis, the consensus Sepsis 3.0 introduces two new scores, namely SOFA and qSOFA. Studies show that the new sepsis definition brought some advantages related to a better comprehension of its pathophysiology. However, a broader utilization of the new scores still face some obstacles, such as its more difficult applicability, possible diagnosis delay, decreased sensitivity, and the decreased relative importance attributed to serum lactate dosage. Also, regarding the joining of the 3- and 6-hours bundles into a single bundle, the so-called sepsis 1-hour bundle, it seems a very short time for the completion of so many procedures. **Conclusions:** Sepsis knowledge has grown exponentially in recent years. Recently incorporated strategies in the management of the condition have shown a higher diagnostic specificity, in a clear attempt to reduce sepsis-related mortality.

INTRODUÇÃO

No mundo inteiro, a sepse é apontada como a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva¹. Segundo o Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), As taxas de letalidade em hospitais particulares nacionais para a sepse e o choque

séptico são de 23,4% e 56,2%, respectivamente; já nos hospitais públicos, essas taxas quase dobram, sendo de 44,2% e 72,9% ².

Assim, de uma forma sintética, pode-se afirmar que a sepse é uma condição mórbida muito grave, com elevada incidência e letalidade, que gera altos custos hospitalares e afeta pessoas de todas as faixas etárias e gêneros². Por isso, é primordial que seja realizada uma propedêutica diagnóstica efetiva e precoce. Possui uma instalação muito variada, muitas vezes de difícil reconhecimento; às vezes, a doença se manifesta como uma piora clínica súbita de um paciente com uma infecção ainda não diagnosticada. Além disso, nem sempre é possível ter certeza de sua presença, já que suas manifestações clínicas podem se confundir com quadros virais ou bacterianos inespecíficos ou outros processos infecciosos que muitas vezes passam despercebidos¹.

Por se tratar de uma condição complexa, o conceito de sepse tem mudado ao longo do tempo. Na definição mais antiga, a sepse era definida como uma resposta inflamatória sistêmica a um agente infeccioso (provável ou confirmado), seja ele um vírus, bactéria, protozoário ou fungo. Já na definição atual, a sepse é tida como uma resposta desregulada do organismo frente a uma infecção, levando à instalação de disfunção orgânica³.

As tentativas iniciais de definição unificada da sepse remontam ao ano de 1992, quando duas sociedades internacionais dedicadas ao estudo da condição, o *American College Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), publicaram os dados de sua conferência de consenso. As definições de então se baseavam na visão da sepse como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro (SIRS) frente a uma infecção. Para tanto, é importante assinalar que a SIRS é definida pela presença de no mínimo 2 dos sinais e/ou achados laboratoriais listados a seguir: 1 – Temperatura corporal > 38,3° C ou <36°; 2 – Frequência cardíaca > 90bpm; 3 – Frequência respiratória > 20irpm ou PaCO₂ < 32mmHg; 4 – Leucócitos > 12.000/mm³ ou < 4.000/mm³ ou presença de > 10% de bastões (desvio à esquerda)².

No modelo de sepse então vigente, outros aspectos relevantes considerados foram uma subdivisão da condição em estratos de gravidade, classificando os pacientes sépticos em 3 tipos: sepse; sepse grave; e choque séptico. Nesses termos, a sepse grave seria caracterizada pela presença de disfunção orgânica, hipotensão arterial e/ou hipoperfusão tecidual, ao passo que o choque séptico seria definido por hipotensão arterial sistêmica persistente mesmo após reanimação efetiva com fluidos intravenosos⁴.

Já no ano de 2001, uma revisão de conceitos acerca da sepse foi introduzida

durante a Conferência Internacional de Definições da Sepse, dessa feita levada a cabo por mais 3 sociedades internacionais reunidas às duas signatárias do 1º consenso (SCCM e ACCP), a *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), *American Thoracic Society* (ATS) e *Surgical Infection Society* (SIS). O documento gerado não introduziu nenhum novo conceito ou mudança de visão acerca da sepse, apenas ampliando a lista de critérios diagnósticos da condição. Assim, como as definições de sepse, choque séptico, e disfunção de múltiplos órgãos permaneceram praticamente inalteradas, os critérios de SIRS permaneceram como ferramenta diagnóstica da sepse por mais de duas décadas⁵.

Finalmente, no início do ano de 2016, uma significativa modificação de conceitos foi introduzida através de um novo consenso, denominada SEPSIS 3.0. Nesse documento, a SCCM e a ESICM propuseram novas definições baseadas em uma análise de banco de dados, que gerou importantes mudanças conceituais e aplicação de escores de diagnóstico e de estratificação de gravidade. Segundo o novo consenso, a sepse passa a ser definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária a uma resposta desregulada do organismo à infecção. Nesses termos, o diagnóstico da sepse não está mais focado no reconhecimento da SIRS, ganhando força para tal fim um novo escore, conhecido como *Sequential [ou Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA)⁵.

O escore SOFA avalia parâmetros de 6 sistemas e órgãos, a partir dos quais se pode avaliar o grau de disfunção orgânica do enfermo; caso haja uma variação de 2 ou mais pontos em relação à pontuação prévia do paciente (antes do processo infeccioso em curso), define-se a presença da sepse. Além disso, a possibilidade de realizar reavaliações intermitentes do escore viabiliza a obtenção de uma visão mais dinâmica do caso, permitindo avaliar a eficácia da terapêutica imposta ao doente (Tabela 1). Nesse modelo, outro ponto destacado foi a exclusão do termo “sepse grave”, já que como toda sepse contempla a presença de disfunção orgânica, todo caso revela-se similar aos casos outrora designados sob tal denominação. De forma análoga, modifica-se a definição de “choque séptico”, que passa a ser definido como um subgrupo de doentes sépticos nos quais as alterações circulatórias e metabólicas subjacentes são suficientemente profundas a ponto de aumentarem a mortalidade dos pacientes acometidos, sendo caracterizado pela “necessidade de vasopressor para manter uma pressão arterial média acima de 65 mmHg após infusão efetiva de fluidos, associada a nível sérico de lactato acima de 2 mmol/L”^{5,6}.

Outra novidade trazida pelo SEPSIS 3.0 foi a introdução de um novo escore, o *quickSOFA* (qSOFA), que representa um método rápido de triagem para pacientes possivelmente sépticos, composto por 3 critérios/variáveis: 1- Pressão arterial sistólica menor que ou igual a 100mmHg; 2- Frequência respiratória maior que ou igual a 22 irpm; e 3-Alteração no nível de consciência (escore de coma de Glasgow menor que 15 pontos). A presença de 2 ou 3 desses critérios permite o rápido reconhecimento de um paciente mais grave, séptico ou não – esse escore não tem sensibilidade para discriminar sepse de outras condições mórbidas graves –, com maior risco de necessitar de internação em unidade fechada e de evoluir para o óbito. Em verdade, o qSOFA somente se revela de aplicação útil nos pacientes avaliados em unidades hospitalares abertas, não nas unidades de terapia intensiva⁶.

Tabela 1. Escore SOFA (Sequential [ou Sepsis-related] Organ Failure Assessment).

	PONTOS				
Sistema (parâmetro)	0	1	2	3	4
Respiratório (PaO ₂ /FiO ₂)	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Coagulação (plaquetas ^a)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático (bilirrubina ^b)	≤ 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12,0
Cardiovascular (PAM ^c)	≥ 70 mmHg	< 70 mmHg	Dopamina < 5 mcg/kg/min ou uso de dobutamina	Dopamina 5,1-15 mcg/kg/min /noradrenalina ≤ 0,1 mcg/kg/min	Noradrenalina > 0,1 mcg/kg/min ou dopamina > 15 mcg/kg/min
Neurológico (Glasgow ^d)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal (creatinina ^b e/ou diurese)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5,0
				< 500 ml/dia	< 200ml/dia

a, Contagem de...; b. dosagem de...; c. PAM, pressão arterial média; d. escore de coma de Glasgow.

Fonte: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Critical Care Medicine, 2017

Muito já foi discutido sobre a adoção do SOFA como parâmetro de reconhecimento da sepse e sobre sua comparação com o escore SIRS para este fim. A Tabela 2 resume e compara as definições e critérios relativos ao SEPSIS 3.0 e ao modelo clássico. Há que ressaltar, contudo, que o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS), organismo internacional que centraliza a normatização de parâmetros sobre a sepse na América Latina – organismo ao qual o Brasil está vinculado –, acatou parcialmente as mudanças introduzidas pelo novo modelo, mantendo certa autonomia decisória, como a opção por alinhar o processo de triagem dos pacientes com suspeita de sepse usando

ainda os critérios de SIRS, bem como mantendo a interpretação da hiperlactatemia da sepse como critério de má perfusão, dispensando a dosagem de lactato como parâmetro indispensável para a definição do choque séptico⁷.

Tabela 2. Comparação entre os modelos definidores da sepse.

Definição	Modelo Clássico	SEPSIS 3.0
SEPSE	Suspeita de infecção + SIRS (2 ou mais critérios): Temperatura (>38° ou <36° C); Frequência cardíaca > 90bpm; Frequência respiratória > 20irpm ou PaCO ₂ < 23mmHg; Leucócitos < 4000 ou > 12000/mm ³ ou > 10% de bastões.	Aumento de 2 ou mais pontos no SOFA
SEPSE GRAVE	PAS < 90 ou PAM < 65 mmHg Lactato > 2 mmol/L INR > 1,5 Bilirrubinas > 2mg/dl Débito urinário < 0,5 ml/kg/h ao longo de 2 horas Creatinina > 2mg/dl SaO ₂ < 90% (em ar ambiente)	Definição ausente
CHOQUE SÉPTICO	Sepse + Hipotensão arterial refratária à reposição volêmica	Sepse + Necessidade de vasopressores + Lactato > 2mmol/L após reposição volêmica adequada

Fonte: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Critical Care Medicine, 2017.

A mudança de paradigma mais recente envolvendo a abordagem da sepse se relaciona aos antigos pacotes de cuidados das 3 e 6 horas. Tais pacotes são, na verdade, definidos como um conjunto de medidas propedêuticas e terapêuticas a ser realizado dentro de um tempo ideal. A mais recente atualização (2018) da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), grupo internacional multicêntrico dedicado ao estudo e padronização de condutas na sepse, trouxe como novidade a fusão dos pacotes de 3 e 6 horas em um único pacote, o chamado “pacote da hora 1”. Segundo esse novo pacote, as medidas prioritárias nessa etapa crítica do atendimento ao paciente séptico são as seguintes: 1 – dosar o nível sérico do lactato (que deve ser reavaliado novamente a

posteriori, se o nível inicial for maior que 2 mmol/L); 2 – colher hemoculturas antes de iniciar antibióticos; 3 – iniciar antibióticos de amplo espectro; 4 – proceder ressuscitação volêmica generosa (30ml/kg de cristalóide), caso hipotensão arterial ou lactato > 4mmol/L; e 5 – iniciar vasopressores se o paciente se mantiver hipotenso durante ou após a realização da ressuscitação volêmica, visando a manter PAM > 65mmHg⁸.

A presente revisão da literatura se justifica em razão de a sepse ser uma condição mórbida com elevadas taxas de incidência e mortalidade, tendo sido desenvolvido recentemente um novo modelo de classificação da condição, exatamente voltado à tentativa de reduzir-se seus elevados impactos negativos. Dessa forma, revela-se como fundamental conhecerem-se os novos conceitos e os escores relacionados, bem como os impactos dessa nova metodologia de reconhecimento da sepse sobre o manejo terapêutico correto – que também deve ser bem conhecido -, principalmente na unidade de emergência, visando a viabilizar a instituição de uma abordagem diagnóstica aplicada da maneira mais rápida e efetiva possível, permitindo efetiva redução da morbimortalidade da condição.

OBJETIVOS

Primário: Realizar revisão da literatura médica pertinente acerca das definições e conceitos relativos à sepse.

Secundário: Analisar as evidências acumuladas comparando a efetividade do novo modelo definidor de sepse (SEPSIS 3.0) em relação ao modelo previamente vigente, em particular na sua capacidade de melhorar as taxas de morbimortalidade da condição.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada utilizando as principais ferramentas de busca nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Realizou-se uma revisão da literatura mediante busca eletrônica de conteúdos como editoriais, revisões sistemáticas, meta-análises e opiniões de especialistas, utilizando os seguintes descritores em saúde (DECS): *Sepsis, diagnosis, treatment, mortality*. Foram selecionados 15 artigos de 2009 a 2019, com textos completos, nos idiomas português e inglês.

DESENVOLVIMENTO

Na última edição do JAMA (*Journal of the American Medical Association*), uma força tarefa dedicada ao estudo da sepse, a *Sepsis Definitions Task Force*, publicou três artigos dando evidências científicas para a derivação e validação das novas definições propostas pelo SEPSIS 3.0. Para sua elaboração, seguiu-se uma metodologia baseada

na análise retrospectiva das bases de dados de 2 grandes hospitais alemães e estadunidenses. Dezenove especialistas em terapia intensiva, infectologistas, cirurgiões e pneumologistas se dedicaram a reconhecer os critérios clínicos e laboratoriais presentes nos doentes com suspeita de infecção. Os autores identificaram todos os 148.907 casos com suspeita de infecção numa coorte de 1,3 milhões de atendimentos médicos registrados em prontuários eletrônicos de 12 hospitais da Pennsylvania, EUA. Posteriormente, foi feita uma análise confirmatória que incluiu 706.399 atendimentos em 165 hospitais norte-americanos e alemães. Os 2 scores destacados no modelo SEPSIS 3.0 (SOFA e qSOFA) demonstraram bons resultados⁹.

Ao analisarmos os impactos desses escores no reconhecimento da sepse, é importante reiterar que o qSOFA não tem sensibilidade para realizar o *screening* dos pacientes com sepse, de forma que, mesmo sendo esse escore negativo (menor que 2 pontos), no paciente onde a suspeita de sepse é alta, a investigação deve continuar através da aplicação do SOFA⁹.

De maneira simplificada, explicando como funcionam na prática os escores diagnósticos, pelas novas determinações, o médico da unidade de emergência – portanto, ainda fora da UTI (unidade de tratamento intensivo) –, ao examinar um doente com suspeita de infecção, deve utilizar o score qSOFA. Se o paciente possuir dois ou mais critérios desse escore, a árvore diagnóstica continua, devendo ser coletados exames laboratoriais para que assim o escore SOFA possa ser calculado. Caso o score SOFA tenha um aumento de 2 ou mais pontos (em relação à pontuação prévia à infecção), confirma-se o diagnóstico da sepse. Se, além disso, o paciente tiver a necessidade de administração de vasopressor para que se mantenha uma pressão arterial média superior a 65 mmHg e o nível de lactato for maior que 2mmol/L mesmo após reposição volêmica adequada, o doente então se encaixa no diagnóstico de choque séptico⁹.

Em um artigo publicado no JAMA, pesquisadores testaram a validade preditiva (correlação entre o resultado de um critério clínico e um desfecho pré-definido) dos critérios diagnósticos de sepse. Os resultados mostraram que, em pacientes com suspeita de infecção na UTI, a validade preditiva do SOFA para mortalidade intra-hospitalar não foi tão diferente do valor gerado pelo modelo *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS), instrumento de uso bem mais complexo, sendo, contudo, superior à predição derivada da aplicação dos critérios de SIRS. Os dados acumulados sustentam o uso do SOFA como critério clínico para o diagnóstico da sepse. Já nos atendimentos

dos pacientes com suspeita de infecção fora da UTI, o qSOFA demonstrou alta validade preditiva para mortalidade intra-hospitalar, sendo o resultado consideravelmente superior à validade preditiva dos critérios de SIRS. Esses dados dão base para o uso do qSOFA como instrumento rápido de triagem clínica para se pensar em sepse. Há que se destacar que um ponto positivo desse escore é que ele pode ser obtido rapidamente à beira leito, sem necessidade de exames de sangue, diferentemente do SOFA^{5,6}.

Apesar dos critérios de SIRS continuarem tendo papel importante na triagem de pacientes potencialmente infectados, eles não são primordiais para se definir a presença da sepse. Sabe-se que vários pacientes graves com sepse não necessariamente apresentam os critérios de SIRS no momento do atendimento inicial. Soma-se a isso o fato dos SIRS ser quase onipresente em pacientes hospitalizados, podendo ocorrer em muitas condições benignas, relacionadas ou não a infecção; por essa razão, esses critérios não podem ser encarados como específicos para o diagnóstico de sepse.

Em verdade, observa-se que apesar da boa aplicabilidade clínica e epidemiológica do conceito SIRS, pode-se considerá-lo um termo inadequado, já que o modelo tradicional de sepse, visto como um processo inflamatório sistêmico descontrolado, está sendo deixado de lado, uma vez que se reconheceu a existência de uma atividade anti-inflamatória ao longo do curso evolutivo da sepse. As descobertas realizadas a partir de estudos científicos centrados no uso de marcadores moleculares e celulares permitiram o reconhecimento de outros padrões de equilíbrio no estado de inflamação *versus* anti-inflamação dos pacientes sépticos, como a CARS (síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória) e MARS (síndrome da resposta inflamatória antagônica). Assim, tais estudos demonstraram que os enfermos sépticos ora estão inflamados, ora anti-inflamados, podendo até possuir características mistas (inflamados e anti-inflamados^{9,10,11}).

Observa-se, como já assinalado, que o novo consenso trouxe uma nova definição para a sepse e novos critérios diagnósticos, além de outras mudanças, como a queda do termo “sepse grave” – agora, todos os casos de sepse passam a ser considerados graves – e a nova definição de choque séptico, que passou a incluir a existência cumulativa de hipotensão arterial sistêmica e lactato sérico elevado (2mmol/L), apesar de adequada reposição volêmica, demandando a administração de agente vasopressor¹².

Embora as definições contidas no SEPSIS 3.0 tenham sido endossadas por muitas sociedades médicas em todo o mundo, as mesmas geraram muita controvérsia,

principalmente no que se refere a um aumento da especificidade diagnóstica às custas de uma redução na sensibilidade. Em verdade, a comunidade médica, como um todo, dividiu-se muito em relação à aceitação das diretrizes do consenso SEPSIS 3.0. Podem-se pontuar vantagens e desvantagens desse novo consenso, a seguir analisadas¹³.

Como uma das vantagens, pode-se destacar a nova definição da condição, que passa a ser a presença de disfunção orgânica decorrente de uma resposta desregulada à infecção. Essa definição se tornou necessária graças aos avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença. Tanto a inflamação quanto a imunossupressão estão presentes como parte da resposta do hospedeiro humano ao microrganismo. Outra vantagem é que o novo consenso se baseou em dados disponíveis e não apenas em opiniões de especialistas. Uma terceira vantagem seria a não exigência da presença de SIRS, que não é um estado bastante sensível, muito menos específico para diagnosticar a sepse. Outro ponto que se pode destacar como vantagem seria em relação às controvérsias geradas pelas novas definições que, dessa forma, atraíram a atenção para o campo da sepse, salientando a necessidade de maiores investimentos e mais pesquisas na área¹³.

Já o que se pondera como críticas ao novo consenso, centram-se principalmente em 3 aspectos: (1) conceitos teóricos; (2) metodologia seguida pela definição; e (3) impacto dos novos critérios clínicos elaborados na aplicação clínica. Quanto ao primeiro aspecto, a crítica se aplica ao estranhamento que se percebe ao constatar que o mesmo fenômeno patológico, eventualmente com a mesma apresentação clínica, tenha critérios de suspeita e identificação divergentes, consoante o doente esteja ou não internado na UTI. Além disso, observa-se que o estudo supracitado se trata de uma análise retrospectiva de bases de dados hospitalares criadas para fins diferentes e de localização geográfica muito restrita, não tendo havido a inclusão de estudos e pesquisas conduzidos em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Esse aspecto é altamente relevante, pois não se pode negligenciar que a realidade de algumas nações fora do eixo Europa-América do Norte é muito distinta, especialmente quando se trata da disponibilidade de recursos na área de emergência¹².

Outra crítica é relacionada ao uso do score SOFA, dada a sua complexidade e o fato de não ser bem conhecido pela grande maioria dos profissionais de saúde que trabalham em pronto-socorro ou enfermarias. Sua aplicabilidade é realmente complexa, visto que exige do profissional o cálculo da pontuação obtida nos dias subsequentes, para analisar se o doente cumpre os critérios, além de depender da realização de

exames laboratoriais que podem demorar horas – ou até dias, dependendo do hospital -, o que pode retardar o diagnóstico e tratamento da doença. Soma-se a isso o fato de que muitos dos componentes do SOFA são práticas mais utilizadas nas UTIs, como a determinação da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ¹⁴.

Observa-se que uma das principais diferenças entre o consenso atual e o antigo diz respeito aos índices de especificidade e sensibilidade do modelo diagnóstico. Os critérios SIRS possuem uma sensibilidade muito alta, porém baixíssima especificidade. Por essa razão, eles acabam identificando como sépticos muitos doentes que não necessariamente apresentam um quadro infeccioso, levando ao uso desnecessário de antibióticos e, conseqüentemente, gerando maior influência nos padrões de resistência bacteriana¹¹.

Em comparação, os escores SOFA e qSOFA apresentam índices maiores de especificidade do que os critérios do consenso antigo. Por isso, a probabilidade de se incluir pacientes sem quadros infecciosos nos critérios é baixa, o que representaria uma grande vantagem desse modelo diagnóstico sobre aquele centrado na detecção da presença de SIRS. Entretanto, por outro lado, a sensibilidade apresentada pelos critérios do SEPSIS 3.0 é muito baixa; com isso, acaba-se aumentando o risco de não identificar ou atrasar a suspeita de quadros sépticos. Em verdade, os novos escores limitam os critérios para definir-se a presença de disfunção orgânica, tendendo a selecionar uma população com doença mais grave, o que reduz a sensibilidade na detecção de pacientes possivelmente sépticos. Tal redução de sensibilidade não é interessante no contexto de países com recursos reduzidos; cancelar a detecção da sepse com base na identificação da SIRS pode retardar a percepção do problema e deixar passar pacientes potencialmente graves^{11,14}. (M N)

O Brasil se enquadra no grupo de países em desenvolvimentos. É inegável que, em nosso país, há uma sobrecarga de pacientes nas unidades de emergência dos hospitais públicos, o que já ocasiona uma demora significativa no diagnóstico e prevenção do agravamento dos casos. O ILAS acabou não endossando integralmente o SEPSIS 3.0 por entender que o consenso não representa a realidade dos países com poucos recursos, como o Brasil. Em sintonia com essa visão, num estudo realizado em 2.623 UTIs brasileiras, foi identificado que as instituições não possuíam adequada disponibilidade de recursos. Em grande parte das vezes, não tinham antibióticos de amplo espectro (24,4% das unidades), vasopressores (4,2%) ou cristaloides (7,6%). Soma-se a essa dificuldade o fato de que muitos pacientes com sepse são atendidos por

profissionais de saúde com pouquíssima ou nenhuma formação formal no manejo do paciente com sepse. Entende-se que nosso país não possui estrutura adequada para dar diagnóstico de sepse com base nas variáveis incluídas no escore SOFA (aferição da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pressão arterial média, escore Glasgow, contagem de plaquetas, dosagens de creatinina e bilirrubina e mensuração do débito urinário), posto que muitos desses exames não estão disponíveis em todos os hospitais, além de o resultado de alguns pode demorar horas, sem considerar a sobrecarga adicional imposta às unidades de emergência (já sobrecarregadas^{11,13}).

É digno de nota, contudo, que apesar das definições anteriores da sepse serem mais conhecidas e de fácil utilização, há muito tempo já se percebia uma inadequação no reconhecimento da condição pelos médicos. Nesse sentido, dada a natureza ainda recente do novo modelo, precisa-se de mais estudos para comparar o desempenho relacionado à aplicação do score SOFA, sua compreensão e aplicabilidade. Entretanto, antecipa-se ser possível que tal inadequação se mantenha ou até piore, em decorrência da maior complexidade de sua utilização. Além disso, a validade do qSOFA necessita ser bem estudada, já que a base de dados para sua incorporação é basicamente americana, demandando ainda a comprovação de sua validade externa. Não obstante, por ser um escore de aplicação rápida, à beira leito, e não depender da colheita de exames complementares, sua utilização em hospitais sem recursos pode ser extremamente benéfica, permitindo a discriminação entre os pacientes de maior e menor risco de vir a óbito, com o objetivo de promover uma redução na mortalidade por sepse¹¹.

Outro ponto a ser destacado sobre o novo consenso é a desvalorização do significado diagnóstico e prognóstico da hiperlactatemia. No novo consenso, é assinalado que a avaliação do nível sérico de lactato não melhoraria o valor preditivo para a identificação de estadias prolongadas na UTI e/ou mortalidade. Segundo o consenso, não existe benefício em documentar-se hiperlactatemia antes de haver falência orgânica. Não obstante, a não inclusão do lactato como biomarcador da sepse pode afetar sua relevância como exame laboratorial de triagem a ser realizado no paciente com suspeita da condição. É importante lembrar que a dosagem de lactato é considerada um ótimo exame para estratificar o risco de morte em pacientes com infecção; estudos demonstram que quanto maior o nível de lactato sérico, maior a mortalidade dos pacientes¹¹.

Outra mudança trazida pelo novo consenso e relacionada à dosagem do lactato é que, para caracterizar-se a presença de choque séptico, deve haver hiperlactatemia.

Na nossa realidade, isto representa um problema potencial já que nem todos os hospitais brasileiros têm tal exame disponível. Tal mudança, por conseguinte, dificultaria o diagnóstico do choque séptico em locais com baixa disponibilidade de recursos^{11, 13}.

Outro ponto que merece destaque é a inter-relação entre o SEPSIS 3.0 e a *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), organização criada em 2003 com o objetivo de elaborar um cronograma de ações para diminuir a letalidade da sepse. Na sua atualização mais recente, a mudança principal trazida pela SSC foi a substituição dos pacotes de 3 e 6 horas, por um único pacote de uma hora após a triagem – “pacote da hora 1” –, que consiste num conjunto de intervenções que devem ser iniciadas rapidamente após o reconhecimento de um possível quadro séptico. Conforme assinalado anteriormente, a SSC elencou como intervenções primordiais em tal período a dosagem do lactato sérico, a obtenção de culturas (particularmente hemoculturas) antes da administração de antibióticos, o início rápido de antibióticos de amplo espectro e a rápida instituição de reposição volêmica generosa com cristalóide⁸.

A crítica maior ao novo pacote de intervenções preconizado pela SSC é que o nível máximo de evidência de tais recomendações é apenas moderado. Além disso, o tempo preconizado para serem conduzidas tais ações parece muito curto quando se pensa no paciente da unidade de emergência. Em verdade, examinar o doente, pensar e buscar identificar o possível foco infeccioso, coletar culturas, prescrever e iniciar a administração de antibiótico e volume. São muitas coisas para serem feitas em apenas 1 hora! Ainda mais quando se pensa na realidade de países com recursos limitados, os quais, na grande maioria das vezes, não possuem equipes treinadas e nem protocolos assistenciais bem definidos⁸.

Contudo, independentemente das novas atualizações do consenso SEPSIS 3.0 e da SSC, é mister reconhecer que a abordagem da sepse deve se basear em 3 pontos fundamentais e que exigem rápidas providências: 1 – reconhecimento precoce da sepse, com estratificação aguda da gravidade; 2 – prevenção e suporte dos sistemas orgânicos em disfunção; e 3 – tratamento da causa e controle do processo infeccioso¹².

Em termos da importância do reconhecimento rápido da sepse, é importante destacar que não há uma ferramenta mágica de *screening* ideal; o melhor tipo de *screening*, aquele a ser escolhido, deve ser adaptado da melhor forma possível à realidade local. Somado a isso, um treinamento das equipes de enfermagem – profissionais que, em geral, mais precocemente e por mais tempo têm acesso aos pacientes – é fundamental para identificar a sepse o mais rápido possível¹⁴.

Sintetizando, em termos diagnósticos, pode-se dizer que o reconhecimento da sepse é basicamente estabelecido pelo encontro de um paciente com um quadro infeccioso (aparente ou provável) associado a disfunção orgânica que ameaça a sua vida, como insuficiência respiratória aguda, hipotensão arterial grave, injúria renal aguda e alteração do nível de consciência, dentre outros. Diante da hipótese, deve-se então solicitar exames complementares para confirmar tanto a presença de infecção quanto de disfunção orgânica. Para tanto, no caso de suspeita de sepse, recomenda-se a realização imediata dos seguintes exames: 1 – hemograma completo; 2 – dosagem de creatinina; 3 – dosagem de bilirrubinas; 4 – coagulograma completo; 5 – proteína C reativa; 6 – gasometria arterial; 7 – dosagem sérica do lactato; 8 – hemoculturas (2 amostras, de 2 sítios diferentes), além de culturas de secreções de sítios com suspeita de infecção¹⁵.

Já o tratamento, baseia-se na utilização de antibioticoterapia empírica adequada, de amplo espectro, dirigida para os patógenos mais prováveis (e seus perfis de sensibilidade e resistência esperados) segundo o foco infeccioso suspeito ou documentado, rápida reposição volêmica e administração de vasopressores em caso de hipotensão arterial resistente à oferta de fluidos. O tratamento deve ser iniciado onde o enfermo estiver no momento da suspeita (emergência ou CTI). O mais importante é o reconhecimento precoce da sepse e a instituição do tratamento indicado, já que “tempo é vida na sepse”¹⁵.

Recomenda-se a instituição de antibioticoterapia intravenosa empírica em 1 hora, devendo idealmente ser consultada a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) para a escolha do esquema adequado para a infecção diagnosticada ou suspeita, levando em consideração aspectos relativos aos perfis de sensibilidade/resistência antimicrobiana no local de origem do quadro infeccioso. O uso de antibióticos apropriados é um dos pilares centrais no manejo da sepse. Isto é tão relevante que, se a coleta de culturas implicar no atraso de seu início, a antibioticoterapia deve ser priorizada. O uso racional de antibiótico deve ser guiado por princípios básicos, visando à cobertura mais específica possível. Posteriormente, assim que disponíveis os dados de cultura, a antibioticoterapia deve ser prontamente ajustada, podendo haver descalonamento do esquema^{14,15}.

Além da antibioticoterapia, reposição volêmica agressiva deve ser imediatamente instituída para pacientes hipotensos ou com dosagem sérica de lactato maior que 4 mmol/l, devendo ser administrados cristaloides na dose 30ml/kg nas

primeiras 3 horas. A utilização de fluidos deve ser guiada por reavaliações frequentes do estado hemodinâmico. Nesse sentido, um estudo recentemente publicado no *New England Journal of Medicine* mostrou que o uso de soluções balanceadas (Ringer Lactato ou Plasma Lyte) resultou em menor mortalidade, ocorrência de disfunção renal ou necessidade de hemodiálise, quando comparado com o soro fisiológico¹⁴.

Em pacientes que permanecem hipotensos, com PAM < 65 mmHg, deve ser iniciada infusão intravenosa de vasopressor. A melhor escolha recai sobre a noradrenalina, fármaco que aumenta o débito cardíaco e a contratilidade miocárdica quando iniciado precocemente, além de prevenir uma excessiva administração de fluidos. Alguns autores sugerem seu início precoce, mesmo ainda em acesso venoso periférico, já que a duração e o grau de hipotensão arterial estão associados ao aumento da mortalidade da sepse^{14,15}.

É essencial compreender que a PAM é um marcador fundamental do grau de estabilidade do paciente séptico, sendo um excelente indicador da adequação da perfusão tecidual. Por essa razão, caso a PAM permaneça inadequada após a ressuscitação volêmica, faz-se preciso o uso de vasopressores. Iniciada a noradrenalina, caso não haja correção da instabilidade hemodinâmica, a escolha entre adrenalina ou vasopressina como segundo agente leva em conta o estado hemodinâmico do doente¹⁴.

Quanto ao papel da dosagem do lactato nesse contexto de déficit perfusional, é digno de nota que, a despeito das considerações constantes no consenso SEPSIS 3.0, ele é ótimo biomarcador na avaliação da extensão e gravidade da sepse. Vários estudos têm demonstrado que a reposição volêmica guiada pelo lactato sérico reduz a mortalidade em pacientes sépticos. Além da dosagem do lactato, outro biomarcador que também se mostrou efetivo para acompanhar o tratamento da sepse é a procalcitonina (hormônio precursor da calcitonina), marcador que frequentemente se encontra elevado nas infecções bacterianas sistêmicas. Diversos estudos mostraram que a dosagem sérica de procalcitonina é um bom indicador de resposta terapêutica adequada à antibioticoterapia. Porém, deve-se ressaltar que esse biomarcador não tem utilidade se analisado de forma isolada, já que várias outras condições clínicas também são capazes de elevar a concentração sanguínea da procalcitonina¹⁴.

Quanto às demais intervenções terapêuticas aplicadas à sepse, a SSC continua recomendando o uso de corticoide (200 mg de hidrocortisona ao dia) apenas para pacientes com choque séptico refratário. É fundamental também um adequado controle glicêmico, uma vez que a hiperglicemia pode causar um efeito imunossupressor, com

consequente vulnerabilidade do organismo à ação de germes infectantes. Talvez por esta razão, já tenha sido comprovado que a persistência de um estado hiperglicêmico eleva a mortalidade em 30 dias dos pacientes sépticos. Na verdade, contudo, tanto a ocorrência de hiperglicemia quanto hipoglicemia aumentam a letalidade da condição. Nesse sentido, as recomendações mais atuais indicam início de insulinoterapia quando a glicemia for maior que 180mg/dl, tendo-se o objetivo de manter a glicemia abaixo desse limite, sem um alvo inferior específico – embora provavelmente maior ou igual a 140 mg/dl –, mas impedindo a manutenção de estados hiperglicêmicos sustentados^{14,15}.

Em termos de possíveis repercussões que as definições de consenso promulgadas pelo consenso SEPSIS 3.0 pudessem trazer sobre as recomendações terapêuticas dirigidas à sepse, em princípio nenhum impacto é gerado. Nesse sentido, nenhuma crítica pode ser feita quanto à sua aplicabilidade oriunda da mudança da forma como a sepse é definida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a revisão de literatura realizada, observa-se que o estudo da sepse tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Estratégias recentes no manejo da sepse têm evidenciado uma maior especificidade no diagnóstico, numa tentativa dirigida a diminuir a mortalidade relacionada à condição.

O consenso SEPSIS 3.0 trouxe uma nova visão da sepse, em sintonia com os avanços experimentados no conhecimento acerca de sua fisiopatologia. Existem críticas à sensibilidade dos escores recomendados para o reconhecimento da condição, mas a escassez de tempo transcorrido desde a publicação do documento impede que já se tenha uma definição exata dos impactos sobre seu reconhecimento, muito menos ainda sobre possíveis repercussões no tratamento.

De qualquer forma, quando se fala da abordagem à sepse, o recado que continua tendo que ser entendido diz respeito ao diagnóstico precoce e à realização de intervenções terapêuticas bem definidas. A instituição de ressuscitação volêmica na primeira hora e o início precoce da antibioticoterapia são, ainda, os mais importantes pilares no tratamento da condição.

REFERÊNCIAS

1. Zonta SNF, Velasquez AGP, Velasquez GL, Demetrio SL, Miranda D, Silva DBCM. Características epidemiológicas e clínicas da sepse em um hospital público do Paraná. *Rev Epidemiol Infect*, Santa Cruz do Sul, 8(3): 224-231, 2018.
2. Ruiz GO, Castell CD. Epidemiologia das infecções graves nas unidades de terapia

intensiva latino-americanas. Ver Bras Ter Intensiva. 2016;28(3): 261-263.

3. Westphal GA, Feijó J, Andrade PS. Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. Rev Bras Ter Intensiva. 2009;21(2):113-123.

4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA February 23, 2016 Volume 315, Number 8.

5. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock Continuing Evolution but With Much Still to be done. JAMA February 23, 2016 Volume 315, Number 8.

6. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016 Feb 23;315(8):775-87.

7. Implementação do Protocolo Gerenciado de Sepse. Disponível em <http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf>. Acesso em: 28 de novembro. 2019.

8. Levy MM, Evans E, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Medicine, 44(6), 925–928. doi:10.1007/s00134-018-5085-0.

9. Perez, ACM. Discussão sobre sepse: SIRS x SOFA. Rio de Janeiro, UERJ, 07 fev. 2017. Entrevista realizada por acadêmicos no website PEBMED

10. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al; Working Group on “Sepsis-Related Problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med. 1998;26(11):1793-1800.

11. Nascimento PAL, Lima BGV, Farah CM, Guimarães PH. Sepse: uma discussão sobre as mudanças de seus critérios diagnósticos. Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 2, n. 2, p. 6, 1294-1312, mar./apr.2019.

12. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(1):4-8.

13. Machado FR, Assunção MSC, Cavalcanti AB. Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;28(4):361-365.

14. Revista Pepmed. Sepse 2019/2020. O que há de novo no diagnóstico, tratamento e abordagem prática. Disponível em: <https://pebmed.com.br/revista-pebmed-sepse-e-o-tema-da-nossa-3a-edicao-baixe-gratis/>. Acesso em 01 de dezembro de 2019.

15. Protocolo colaborativo sepse. Disponível em: https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2019/protocolos_colaborativos_sepse-12-11-2019.pdf. Acesso em 27 de novembro de 2019.

CLAMPEAMENTO TARDIO COMO INTERVENÇÃO MÉDICA NA NEONATOLOGIA

LATE CLAMPING AS A MEDICAL INTERVENTION IN NEONATOLOGY

Thaiman D. Oliveira¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Cordão Umbilical; Assistência ao Parto
Keywords: Umbilical Cord; Midwifery

RESUMO

Introdução: O clampeamento está entre as intervenções médicas mais realizadas e há vantagens no retardamento do clampeamento do cordão sobretudo no primeiro minuto, em que a transfusão placentária é maior. Com isso, o peso do bebê aumenta e a hemoglobina é mais alta ao nascer e a deficiência de ferro e a anemia são menos frequentes. Contudo, outros estudos têm demonstrado discreto aumento na necessidade de fototerapia em recém-nascidos submetidos a clampeamento tardio além de aumento dos índices de policitemia, apesar desta ser benigna. **Objetivo:** Realizar revisão bibliográfica com ênfase sobre os benefícios e os malefícios e as melhores indicações sobre o clampeamento umbilical tardio. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de 15 artigos selecionados a partir de pesquisa no site Google acadêmico e em bibliotecas virtuais como Scielo e BVS. **Resultados:** O peso de nascimento dos avaliados foi de até 101g maior, os estoques de ferro se elevaram em 46 a 60mg, os índices de Apgar foram maiores no primeiro minuto, a concentração maior de hemoglobina, o aumento nos níveis de hematócrito e aumento do volume sanguíneo. **Conclusão:** A partir do estudo realizado, é possível concluir que o clampeamento oportuno do cordão umbilical, ou seja, de pelo menos 1 a 3 minutos após o nascimento, é uma ação recomendada em todos os partos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde o ano de 2007, todavia, infelizmente não é comumente realizado nas maternidades. Tal atitude integra-se como alternativa adicional de intervenção sustentável e de baixo custo para alavancar os índices de desenvolvimento da saúde materna e infantil, muito além do período neonatal e do puerpério.

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO.

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

ABSTRACT

Background: Clamping is among the most frequently performed medical interventions and there are advantages in delaying cord clamping, especially in the first minute, when placental transfusion is greater. As a result, the baby's weight increases, and hemoglobin is higher at birth and iron deficiency and anemia are less frequent. However, other studies have shown a slight increase in the need for phototherapy in newborns submitted to late clamping, in addition to an increase in polycythemia rates, although this is benign.

Objectives: To carry out a bibliographic review with emphasis on benefits and harms and the best indications on late umbilical clamping. **Methods:** A bibliographic review of 15 articles selected from researches on Google Scholar website and in virtual libraries such as SciELO and VHL were carried out. **Results:** The birth weight of those evaluated was up to 101g higher, iron stores increased by 46 to 60mg, Apgar scores were higher in the first minute, higher hemoglobin concentration, increased hematocrit levels and increased blood volume. **Conclusion:** From the study, it is possible to conclude that the timely clamping of the umbilical cord, that is, at least 1 to 3 minutes after birth, is an action recommended in all births by the World Health Organization (WHO) since the year 2007, however, unfortunately is not commonly performed in maternity hospitals. Such an attitude is an additional alternative for sustainable and low-cost intervention to leverage maternal and child health development rates, far beyond the neonatal and postpartum period.

INTRODUÇÃO

O nascimento no ambiente hospitalar implica na realização de técnicas e procedimentos que objetivam torná-lo mais seguro para a mãe e seu bebê. O incremento de boas práticas na atenção ao parto e nascimento designa uma das estratégias primordiais de mudança do modelo obstétrico, tendo como alvo principal a redução da morbimortalidade materna e infantil. (1)

O clampeamento tardio do cordão umbilical é considerado boa prática neonatal e obstétrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), sendo que esta prática pode ser classificada mediante ao tempo que se leva para a realização de tal procedimento, sendo dividida em clampeamento precoce ou tardio/oportuno do cordão umbilical. (2)

Estudos apresentam como definição do clampeamento tardio ou oportuno de cordão aquele que é realizado dentro da margem de 60-180 segundos (um, dois ou três minutos) após a extração completa do concepto ou assim que interromperem as pulsações do cordão umbilical. Por outro lado, é considerado clampeamento precoce

aquele realizado de maneira imediata ao nascimento ou até 15-30 segundos após o nascimento, não obstante, a literatura apresenta divergências quanto ao quesito de classificação do tempo de clampeamento precoce ou tardio, ou seja, o momento ideal para ocorrer o pinçamento do cordão vem sendo debatido na literatura científica e continua a variar de acordo com a política e a prática clínica. Na extensa maioria das vezes, a recomendação da prática do clampeamento é realizada dentro dos 60 segundos após o nascimento, no entanto apresenta frequência maior dentro dos primeiros 15 a 30 segundos. (2, 3)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda, em suas diretrizes, a realização do clampeamento tardio do cordão umbilical, após sua extração completa da cavidade uterina, para todos os recém-nascidos (RN) que se apresentarem com características de boa vitalidade ao nascimento como respiração adequada e tônus muscular em flexão. (4)

Tal recomendação é baseada no entendimento de que esse atraso no tempo de clampeamento permite a passagem constante do sangue bem oxigenado da placenta para o recém-nascido, levando a um nascimento mais fisiológico. (5)

Todavia, alguns profissionais retratam resistência à sua prática a depender do tempo de clampeamento justificando que tal procedimento poderia cursar com quadro de policitemia, apresentando assim maior produção de hemácias pela medula com aumento no nível de hematócrito. Além disto, ainda sugerem que um quadro de icterícia também pode ser presente, necessitando assim de conduta adequada com a realização de fototerapia para sua recuperação. (5)

Por outro lado, já existem evidências comprovadas dos benefícios trazidos aos RN pela realização do clampeamento tardio. O clampeamento está entre as práticas mais realizadas por profissionais da saúde, denotando influência na vitalidade dos bebês, mediante ao tempo e o modo em que se é feito. Dentre os benefícios desta prática, encontra-se maior nível de hemoglobina 48 horas após o nascimento, assim como incidência diminuída em relação à deficiência de ferro ao longo da vida destas crianças, além de estar associada à diminuição da prevalência de anemia na infância, a melhores níveis de ferritina, assim como diminuição das taxas de hemorragia intraventricular nos prematuros e diminuição das necessidades de hemotransfusões. Sendo assim, esta estratégia em questão é recomendada por apresentar vários benefícios, além de ser prática de fácil realização, ou seja, baixa complexidade e também por possuir baixo custo. (6)

O clampeamento tardio de cordão não é uma ideia atual, os mamíferos após o parto, em sua maior parte, têm a placenta separada somente depois de interromper os batimentos do cordão umbilical. Este atraso no tempo gera boas consequências como maior perfusão sanguínea para o organismo e, desta forma, a evolução natural desenvolveu os mais aptos e melhores sobreviventes. (6)

Deste modo é evidente que o clampeamento tardio do cordão umbilical por pelo menos 60 segundos após o nascimento em recém-nascidos resulta em aditivas consequências positivas à saúde dos RN. Mas salienta-se que no passado, os protocolos seguiam condutas para a prevenção de hemorragia materna pós-parto (por meio de um pacote de intervenções conhecido como “manejo ativo do terceiro estágio do trabalho de parto”) que incluíam pinçamento precoce do cordão umbilical, pois acreditava-se que o clampeamento precoce do cordão levava a risco reduzido de hemorragia pós-parto e portanto era realizado. Contudo, hoje em dia sabe-se que para a mãe, o pinçamento oportuno do cordão umbilical é uma das ações incluídas para minimizar o risco de hemorragia pós-parto. Estudos também demonstraram recentemente que, se o bebê for mantido sobre o tórax ou abdome da mãe, possível tanto em parto vaginal quanto parto cesáreo, o clampeamento tardio resultará em transfusão placentária equivalente à dos bebês mantidos no nível do introito vaginal. Dessa forma, o clampeamento tardio além de todos os benefícios citados, também proporciona o contato materno infantil imediato, o que potencializa a ligação entre mãe e filho, possibilitando também maior sucesso da amamentação. (7, 8)

OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica para determinar os benefícios e malefícios acerca do clampeamento tardio/oportuno do cordão umbilical, suas indicações entre os neonatos e as implicações na saúde materna e infantil, a partir das condutas contemporâneas.

MÉTODOS

Trata-se de um trabalho de estudo de revisão bibliográfica sobre o tema exposto. O material para a revisão de literatura foi escolhido a partir de pesquisa no site de busca Google acadêmico e em bibliotecas virtuais: Scielo, BVS e Bibliomed, que possibilitam acesso à Lilacs e Medline. Na pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: Clampeamento tardio; Clampeamento do Cordão umbilical e as expressões equivalentes em inglês e espanhol. Os filtros utilizados foram artigos em português e inglês e desde

o ano de 2008.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O clampeamento tardio do cordão umbilical, ou seja, aquele realizado não antes de 1 minuto vem sendo uma prática amplamente estudada e desta forma foram constatados benefícios aos recém-nascidos, sendo consequentemente adotada como medida recomendada para melhoria no quesito da saúde tanto materna quanto infantil. (9, 10) Esta prática permite aumentar os níveis de hemoglobina no nascimento e também melhorar os estoques de ferro já dentro dos primeiros meses de vida. Porém, foi relatado pequeno aumento da icterícia neste grupo de bebês, o que demonstra risco relativo aumentado, necessitando de fototerapia. Assim, os profissionais de saúde que optam por adotar esta conduta devem assegurar a existência de mecanismos para monitorar e tratar a icterícia neonatal, caso venha a ocorrer. Todavia, apesar da associação com a icterícia possa ser positiva, a condição na maioria das vezes é benigna, e o benefício supera o risco. (10, 11)

Desta forma, este maior risco pode ser justificado pela fisiopatologia da própria icterícia neonatal fisiológica, que se define por maior quantidade de hemoglobina sendo transferida para o RN e assim levando ao aumento fisiológico na formação e acúmulo de bilirrubina indireta como um produto da degradação da hemoglobina fetal e seu metabolismo, tendo como consequência maior chance de icterícia fisiológica. Ademais, o RN apresenta uma condição clínica em que produz duas a três vezes mais bilirrubina do que os adultos, além do fato de apresentar maior quantidade de hemácias neonatais e níveis de hemoglobina, há também a questão do menor tempo de meia-vida dos eritrócitos que gera como produto da hemólise a bilirrubina indireta, ficando acumulada em maior quantidade no organismo e sendo responsável pelo surgimento de um possível quadro ictérico. (11)

Sobretudo, esta prática que vem sendo amplamente discutida apresenta estudos que foram capazes de concluir que o clampeamento oportuno do cordão umbilical em pelo menos dois a três minutos parece ser vantajoso mediante os benefícios evidenciados, melhorando assim os níveis de hemoglobina, principalmente nos lactentes com dificuldade de acesso a nutrição adequada. (12)

Além disto, esta prática também está associada a aumento na concentração de ferro e consequentemente uma menor incidência de anemia aos quatro meses da vida. Em vista disso, estudos mostraram que bebês cujos cordões sofreram secção tardia até 3 minutos possuíam reservas de ferro maiores em comparação aos submetidos à secção

imediate. Desta forma, o clampeamento tardio em bebês a termo pode proporcionar uma elevação de 46 a 60mg de ferro proveniente da hemoglobina (Hb). Essas reservas de ferro (ferritina) são consideradas suficientes para manter os níveis de hemoglobina normais até os seis a oito meses de idade, impossibilitando ou atrasando o desenvolvimento de deficiência de ferro até que outras intervenções, como o uso de alimentos fortificados, possam ser implementadas ao plano alimentar da criança. Outros benefícios também podem ser evidentes nessas crianças, principalmente em recém-nascidos de baixo peso, incluindo o aumento dos níveis de hematócrito, de pressão sanguínea, de hemoglobina e, conseqüentemente, maior transporte de oxigênio e gases. (8, 13)

No tocante à Policitemia em neonatos, vale ressaltar que esta pode ser secundária a produção ativa de novas células sanguíneas vermelhas ou devido a transfusão passiva destas células pela circulação fetal. Além disso, sabe-se que a policitemia quando encontrada em RN está também associada ao aumento da viscosidade do sangue, o que gera resistência ao fluxo sanguíneo, principalmente na microcirculação. Esta policitemia decorrente do aumento na eritropoiese pode ser consequência de estresse ou hipóxia fetal, onde tais condições estão relacionadas muitas vezes com restrição no crescimento intrauterino (CIUR). Nos casos de hipertransfusão e clampeamento tardio do cordão umbilical, há aumento do volume de células sanguíneas fornecidas ao RN, sendo que no clampeamento que ocorre depois de 3 minutos o volume sanguíneo pode aumentar em até 30%. Dessa forma, mesmo em situações em que foi aplicado o clampeamento tardio, os recém-nascidos não precisaram de tratamento para sintomas como policitemia. Dentre os benefícios apresentados pelo clampeamento tardio do cordão umbilical, também foram evidentes em relação ao hematócrito, devido ao status hematológico apresentado pelos RN, podendo assim, diminuir o risco de anemia entre os mesmos. (11)

Mediante a isto, sabe-se que depois do período do nascimento há fluxo sanguíneo importante da placenta para o RN. Essa transfusão placentária demora em torno de três minutos para cessar, o que representa, em média, 40 ml/kg de sangue a mais que o RN recebe. Tal valor corresponde ao aumento de 50% no volume total de sangue no bebê e cerca de $\frac{1}{4}$ do sangue transferido ocorre nos primeiros 30 segundos, entre 50% e 78% do total pode ocorrer até o primeiro minuto e o restante ocorre em até três minutos. Esse aumento do volume sanguíneo do RN que é proporcionado pelo clampeamento oportuno oferecem grandes benefícios tanto em bebês nascidos a termo

quanto em prematuros, PIG e de baixo peso. Desse modo, o clampeamento oportuno de cordão em prematuros ou com baixo peso tem sido associado com a diminuição de necessidade de transfusões sanguíneas por hipotensão ou anemia, uso de surfactante e redução do tempo de uso de oxigênio e ventilação mecânica. Entre os benefícios a longo prazo, em qualquer idade gestacional, o aumento do volume sanguíneo recebido, juntamente com maior nível de ferro, consta como uma essencial profilaxia contra anemia no primeiro ano de vida. (8)

Não obstante, os neonatos com idade gestacional inferior a 32 semanas apresentam menor índice da mortalidade hospitalar, diminuição da incidência de hemorragia intraventricular e de sepse tardia entre outros benefícios associados à maior transfusão placentária ao nascimento. A prática do clampeamento tardio do cordão umbilical pode seguramente ser realizado em recém-nascidos pré termo, pois está associado com alto valor de hematócrito e à diminuição do índice de neonatos submetidos à ressuscitação. Estudos mostraram que os lactentes com idade gestacional entre 34 e 36 semanas, tiveram concentrações significativamente elevadas de hemoglobina tanto na primeira hora de vida quanto com 10 semanas de idade. Deste modo, o atraso no clampeamento do cordão umbilical associa-se com índices inferiores de reanimação na sala de parto, escores de Apgar no 1º minuto mais elevados em neonatos de muito baixo peso. Em vista disto, existem algumas recomendações que irão incluir RN nascidos a termo e RN prematuros que não requerem ventilação com pressão positiva, onde o cordão umbilical não deve ser pinçado antes de 1 minuto após o nascimento. Visando assim, a recomendação do clampeamento tardio do cordão umbilical para melhorar os resultados de saúde e nutrição materna e infantil. (3, 8, 13)

Profissionais de saúde que prestam atendimento a gestante soropositiva e/ou que trabalham em ambientes com alta prevalência de HIV relataram preocupação com o pinçamento oportuno como parte da gestão da terceira etapa do trabalho. Esses profissionais estão preocupados com o fato de que, durante a dequitação, uma placenta parcialmente separada possa ser exposta ao sangue materno e isso poderia levar à pequena transfusão de sangue materno para o bebê. As evidências mostram que os benefícios de adiar o aperto do cordão por 1 a 3 minutos superam os riscos de transmissão do HIV. O teste diagnóstico de HIV deve ser oferecido intraparto, se ainda não tiver sido feito oportunamente ou durante o pré-natal. A OMS recomenda que todas as mulheres grávidas recebam os medicamentos antirretrovirais, no máximo, até a 14ª semana de gestação para impedir a transmissão vertical do HIV. Com isso, os benefícios

comprovados de um atraso de pelo menos 1 minuto na fixação do cordão superam os danos não comprovados. Recomenda-se o clampeamento tardio do cordão mesmo entre mulheres vivendo com HIV ou mulheres com status desconhecido. A positividade do HIV deve ser verificada no nascimento, se ainda não for conhecido, e mulheres e bebês HIV positivos devem receber os medicamentos ARV apropriados. (3)

Também é relevante ressaltar que o peso ao nascer foi em média superior nos neonatos que tiveram o clampeamento tardio, confirmando assim, achados já descritos em estudos anteriores. Em estudos de revisão sistemática, o peso de nascimento foi cerca de 101g maior nos que tiveram seu cordão clampeado tardiamente, refletindo assim maior volume sanguíneo recebido ao nascer, mostrando ser condição importante para prevenção da deficiência de ferro e anemia durante a infância. Em contrapartida, o insuficiente volume de sangue circulante provocado pelo clampeamento precoce do cordão umbilical pode gerar efeitos negativos imediatos, que são mais evidentes nos prematuros e nos recém-nascidos de baixo peso. Benefícios imediatos nestes recém-nascidos incluem: níveis mais elevados de pressão sanguínea, de hemoglobina e melhor transporte de gases, incluindo boa oxigenação cerebral, consequente ao maior fluxo de glóbulos vermelhos. (13)

A forma como a carência de ferro se instala no organismo, ocorre de forma gradual e progressiva, sendo considerados três estágios até que a anemia se manifeste. O primeiro estágio, de depleção de ferro irá afetar os depósitos do nutriente e representa um período de maior vulnerabilidade em relação ao seu balanço marginal, podendo haver uma progressão até uma deficiência mais grave. No segundo, de deficiência de ferro, ocorre eritropoiese ferro-deficiente caracterizando-se por alterações bioquímicas que demonstram a insuficiência de ferro para a produção normal da hemoglobina, ainda que a concentração de hemoglobina não esteja alterada. Somente no terceiro e último estágio ocorre diminuição dos níveis de hemoglobina, acarretando repercussões funcionais. A deficiência de ferro é problema de alta incidência em lactentes, cerca de metade dos RN desenvolvem anemia entre 6 e 24 meses de idade devido a esse fator. Essa deficiência de ferro pode acarretar consequências variadas, como a eritropoiese deficitária, redução da capacidade de transporte de oxigênio, alterações no crescimento, prejuízo às funções metabólicas e na resposta imunológica. Além de afetar também, grande número de grávidas e crianças nos primeiros meses de vida tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Caracterizando assim, elevada prevalência de anemia, que se apresenta como sério problema de saúde pública, visto que o ferro é

fator essencial para o desenvolvimento infantil. Portanto, com o clampeamento oportuno do cordão evidencia-se estratégia afável decorrente de sua praticidade, baixo custo e comprovados benefícios e eficácia, utilizada com o objetivo de melhorar os níveis de ferro ao nascimento e consequentemente ocasionar diminuição da incidência de enfermidades na infância. (2, 8, 14)

Destarte, resultados mediante a estudos evidenciam que o clampeamento tardio consiste, sobretudo em uma alternativa de intervenção sustentável, de baixo custo e estratégia segura para integrar programas que visem à redução da deficiência de ferro e anemia em crianças. Desta maneira, evitando-se os malefícios que podem ser oriundos da anemia, como a redução da capacidade cognitiva, distúrbios comportamentais, falta de memória, baixa concentração mental, déficit de crescimento, diminuição da força muscular como também da capacidade física, e menor susceptibilidade a doenças infecciosas. (14, 15)

Por fim, o tempo de clampeamento de um minuto proposto pela SBP é o tempo ideal capaz de gerar resultados positivos na reserva de ferro de neonatos a termo, comprovando assim, a necessidade da efetiva implantação dessa prática nas maternidades brasileiras. Por outro lado, embora ações de suplementação medicamentosa e fortificação de alimentos sejam de extrema relevância para aprimorar o estado nutricional de ferro da população, o combate à anemia não deve ser limitado a essas medidas. É necessário dar prioridade ao combate às iniquidades em saúde, a melhoria na distribuição de renda, ampliar o acesso e melhorar a qualidade da assistência pré-natal e pediátrica, além da implementação do critério de clampeamento tardio do cordão umbilical para as diretrizes de trabalho de parto em diferentes níveis no território nacional. (2)

CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado, é possível concluir que o clampeamento oportuno do cordão umbilical, ou seja, de pelo menos 1 a 3 minutos após o nascimento, é uma ação recomendada em todos os partos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde o ano de 2007, todavia, infelizmente não é comumente realizado nas maternidades. Diversas pesquisas confirmam os benefícios do clampeamento tardio do cordão umbilical, tal qual, a prevenção da anemia na infância. Com o pinçamento precoce, os níveis de ferro ao nascer normalmente são inadequados, sendo assim, boa parte dos RN desenvolvem anemia até os dois anos de vida. Contudo, o clampeamento oportuno do cordão umbilical se associa à concentração superior de hemoglobina e ferro,

e, consequentemente, menor incidência de anemia na infância. De fato, a adoção de boas práticas assistenciais durante o parto podem fazer uma enorme diferença nas chances de sobrevivência e na saúde dos RN, por isso cabe aos profissionais de saúde se informarem sobre os riscos e benefícios do clameamento oportuno e se utilizar dessa prática, necessitando de mudança na atitude da equipe médica e da rotina hospitalar. Também se faz necessário explicar tais informações à população para que estejam cientes desses benefícios, sendo esta uma estratégia fundamental e de baixa complexidade para melhoria da qualidade de vida da criança, do prognóstico neonatal, da mortalidade, e ainda permitir fortalecimento do vínculo entre mãe e bebê nos primeiros minutos de vida. Por fim, esta prática constitui-se como uma alternativa adicional de intervenção sustentável e de baixo custo para melhorar o desenvolvimento da criança muito além do período neonatal e do puerpério.

REFERÊNCIAS

1. Pereira SB, Diaz CMG, Backes MTS, Ferreira CLL, Backes DS. Good practices of labor and birth care from the perspective of health professionals. *Rev Bras Enferm*. 2018, 71(3):1313-19. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0661.
2. Oliveira FCC, Assis KF, Martins MC, Prado MRMC, Ribeiro AQ, Sant'ana LFR, et. al. Tempo de clameamento e fatores associados à reserva de ferro de neonatos a termo. *Revista de saúde pública*. 2014, 48(1): 10-18.
3. World Health Organization. Guideline: delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. 28p.
4. Lima PC. Tempo ideal do clameamento do cordão umbilical para o recém-nascido: um ensaio clínico randomizado controlado [Tese de pós graduação]. Alagoas: Universidade Federal de Alagoas; 2018
5. Navarro CRP. O que diz a literatura sobre o clameamento tardio do cordão umbilical no recém-nascido a termo: argumentos para implementação de boas práticas [Trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
6. SilvaSegundo AFP, Neta DTC. Clameamento tardio do cordão umbilical e os benefícios ao neonato: revisão integrativa da literatura. *Journal of Specialist*. 2018; 3(3):2-20.
7. Vain NE. Em tempo: como e quando deve ser feito o clameamento do cordão umbilical: será que realmente importa. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015; 33(3):258-9.
8. Gaulke M, Lima GC, Fracaro LT, Kofender L, Gomes JS. Benefícios do clameamento oportuno do cordão umbilical: revisão narrativa da literatura. [Trabalho de conclusão de curso]. Rio Grande do Sul: Universidade regional UNIJUÍ; 2018.
9. World Health Organization. recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: WHO; 2018 Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/intrapartum-care-guidelines/en/> Acesso em 20Maio2019.

10. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 684: Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. *Obstet Gynecol.* 2017 Jan;129(1):5-10. doi: 10.1097/AOG.0000000000001860.
11. Sobieray NLEC, Neves IS, Skrobot T. Relação entre o tempo de clampeamento do cordão umbilical e incidência de icterícia neonatal e níveis de hematócrito em recém-nascidos a termo saudáveis. *Arquivo Médico Santa Casa, São Paulo*; 2019; 64(2):88-92.
12. Di Sarli YO. Associação entre tempo de clampeamento umbilical e icterícia neonatal precoce em recém-nascidos a termo [Tese de Mestrado]. São Paulo: Universidade Santo Amaro; 2018.
13. Vitral GLN, Reis ZSN, Gaspar JS, Souza IMF, Aguiar RALP. Clampeamento oportuno de cordão umbilical e suas repercussões na concentração de hemoglobina neonatal. *Revista de saúde e biologia.* Belo Horizonte; 2017; 3(11):35-41.
14. Venâncio SI, Levy RB, Saldiva SRDM, Mondini L, Alves MCGP, Leung SL. Efeitos do clampeamento tardio do cordão umbilical sobre os níveis de hemoglobina e ferritina em lactentes aos três meses de vida. *Cad. Saúde Pública.* Rio de Janeiro; 2008; 24(2):323-31.
15. Steffen EL. Efeito do tempo de pinçamento do cordão umbilical sobre a anemia fisiológica de recém-nascido a termo. [Tese de Mestrado]. Santa Maria, RS: Universidade Federal de Santa Maria; 2010.