



**XXXVIII**  
**Jornada**  
**Científica do**  
**Internato**  
**Médico**

**Anais**

ISBN: 978-65-87357-16-4

 **unifeso**

# ANAIS

# XXXVIII JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO

Teresópolis – RJ

2021

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – FESO**

**CONSELHO DIRETOR**

Antônio Luiz da Silva Laginestra  
**Presidente**

Jorge Farah  
**Vice-Presidente**

Luiz Fernando da Silva  
**Secretário**

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

Luis Eduardo Possidente Tostes  
**Diretor Geral**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO**

Antônio Luiz da Silva Laginestra  
**Chanceler**

Verônica Santos Albuquerque  
**Reitora**

Verônica Santos Albuquerque  
**Pró-Reitoria Acadêmica**

José Feres Abido de Miranda  
**Pró-Reitoria de Desenvolvimento Institucional**

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

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

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

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

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

Michele Mendes Hiath Silva  
**Diretoria de Planejamento**

Solange Soares Diaz Horta  
**Diretoria Administrativa**

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

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

**DIREÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO**

Roberta Montello Amaral

**COORDENAÇÃO EDITORIAL**

Anderson Marques Duarte

**Assistente Editorial**

Laís da Silva de Oliveira

**DIAGRAMAÇÃO**

Laís da Silva de Oliveira

**Revisão**

Anderson Marques Duarte

**CAPA**

Thiago Pereira Dantas (Thierry)

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

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

ISBN: 978-65-87357-16-4

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](mailto:editora@unifeso.edu.br)

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

Copyright© 2020



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

Simone Rodrigues

**COORDENAÇÃO DO INTERNATO**

Juliana Futuro

**COORDENAÇÃO CIENTÍFICA**

Carlos Pereira Nunes

**COMITÊ CIENTÍFICO**

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

**COMITÊ ORGANIZADOR**

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

**REVISOR DOS TEXTOS EM INGLÊS**

Marcelo Rodrigues Fonseca

**REVISÃO FINAL**

Carlos Pereira Nunes

## SUMÁRIO

<b>PRÉ-ECLÂMPسيا NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS.....</b>	<b>10</b>
Isabelle G. Assumpção <sup>1</sup> ; Ana Paula V. S. Esteves <sup>2</sup> .....	10
<b>INSÔNIA E A QUALIDADE DE VIDA DO HOMEM MODERNO .....</b>	<b>28</b>
Vania do N. Ximenes <sup>1</sup> Marcos J. R. Argolo <sup>2</sup> .....	28
<b>GASTRECTOMIA VERTICAL OU BYPASS NO OBESO .....</b>	<b>43</b>
Thalles S. Ruback <sup>1</sup> ; Luís Gustavo de Azevedo <sup>2</sup> .....	43
<b>SÍNDROME MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER .....</b>	<b>56</b>
Luciana B. M. N. Vieira <sup>1</sup> ; Denise L. M. Monteiro <sup>2</sup> ; Haroldo M. Neves <sup>3</sup> .....	56
<b>NOVA ABORDAGEM DOS NÍVEIS DE EVIDÊNCIA .....</b>	<b>71</b>
Diego D. Morgado <sup>1</sup> ; Flavio E. F. Morgado <sup>2</sup> .....	71
<b>MANEJO DA DEPRESSÃO EM PACIENTES COM CÂNCER .....</b>	<b>89</b>
Antonio B. G. Neto <sup>1</sup> ; Marcos J. R. Argolo <sup>2</sup> .....	89
<b>ATENDIMENTO SISTEMATIZADO DE INDIVÍDUOS TRAUMATIZADOS .....</b>	<b>103</b>
Eduardo C. L. F. Matos <sup>1</sup> ; Carlos P. Nunes <sup>2</sup> .....	103
<b>A RELAÇÃO ENTRE: OBESIDADE, DRGE E ESÔFAGO DE BARRET .....</b>	<b>115</b>
Fabiana S. Michelini <sup>1</sup> ; Carlos P. Nunes <sup>2</sup> .....	115
<b>USO DE CANABINOIDES PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS MENTAIS.....</b>	<b>130</b>
Idelson V. F. Neto <sup>1</sup> , Flavio Morgado <sup>2</sup> .....	130
<b>TDH NO ADULTO: EFEITOS DO DIAGNÓSTICO TARDIO.....</b>	<b>145</b>
Ana Maria G. Costa <sup>1</sup> ; Marcos José R. Argolo <sup>2</sup> .....	145
<b>POSIÇÃO PRONA NO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO .....</b>	<b>156</b>
Vitória F. Silva <sup>1</sup> ; Agustin M. R. de Lima <sup>2</sup> ; Roberta M. Amaral <sup>3</sup> .....	156
<b>A INFLUÊNCIA DE FATORES EXTERNOS NA MIGRÂNEA .....</b>	<b>169</b>
Carolina B. V. Perez <sup>1</sup> ; Andreia de S. S. Moreira <sup>2</sup> .....	169
<b>DIETAS À BASE DE PLANTAS NO MANEJO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ...</b>	<b>181</b>
Renata de S. Ribeiro <sup>1</sup> Flávio Morgado <sup>2</sup> .....	181
<b>ECLÂMPسيا E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO. ....</b>	<b>195</b>
Breno S. Scheidt <sup>1</sup> ; Guilherme A.B.C. Alencar <sup>2</sup> ; Katia L.S. Scheidt <sup>2</sup> .....	195
<b>ALEITAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO COGNITIVO .....</b>	<b>209</b>
Fernanda M. Speich <sup>1</sup> ; Rodrigo P. de Magalhães <sup>2</sup> .....	209
<b>FIBRILAÇÃO ATRIAL NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS.....</b>	<b>221</b>
Júlia B Concencio <sup>1</sup> ; Ana Paula V dos S Esteves <sup>2</sup> .....	221
<b>BAIXO TEOR DE CARBOIDRATOS NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2 ....</b>	<b>237</b>
Isabela T. C. Figueiredo <sup>1</sup> ; Carlos P. Nunes <sup>2</sup> .....	237

<b>A CIRURGIA DE CATARATA NA POPULAÇÃO GERIÁTRICA .....</b>	<b>253</b>
João M. Ferreira <sup>1</sup> ; Rômulo L.G. Pereira <sup>2</sup> .....	253
<b>UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA: O ABORTAMENTO .....</b>	<b>266</b>
Jasmin R. A. Marques <sup>1</sup> ; Ana Paula V dos S Esteves <sup>2</sup> ; .....	266
<b>ELETRONVULSOTERAPIA NA GESTAÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>281</b>
Victor Tadeu Viegas Vieira <sup>1</sup> ; Ana Paula Vieira dos Santos Esteves <sup>2</sup> .....	281
<b>SEDAÇÃO COM KETODEX E COM MIDAZOLAM E FENTANIL .....</b>	<b>299</b>
Laura M. A. Jorge <sup>1</sup> ; Guilherme A. de B. C. de Alencar <sup>2</sup> .....	299
<b>A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA GOTA .....</b>	<b>311</b>
Bernardo C. T e Silva <sup>1</sup> ; Rodrigo P. de Magalhães <sup>2</sup> ; .....	311
<b>VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA E INDICAÇÕES NO PERÍODO NEONATAL .....</b>	<b>323</b>
Ana Carolina Rodrigues Portella <sup>1</sup> ; Simone Rodrigues <sup>2</sup> .....	323
<b>REPERCUSSÕES DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA QUALIDADE DE VIDA.....</b>	<b>339</b>
Bruna Badini Lippi Sá <sup>1</sup> ; Alexandre Pina <sup>2</sup> .....	339
<b>USO CRÔNICO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E SEUS EFEITOS ...</b>	<b>352</b>
Paulo Arthur B. Coelho Neto <sup>1</sup> ; Ana Paula V. dos S. Esteves <sup>2</sup> .....	352
<b>RADIOLOGIA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA .....</b>	<b>366</b>
Pedro Garcia Lima <sup>1</sup> ; Léo de Oliveira Freitas <sup>2</sup> .....	366
<b>USO CRÔNICO DOS INIBIDORES DE BOMBA DE PROTÓN.....</b>	<b>379</b>
Patrick E. E. Haziot <sup>1</sup> ; Carlos P. Nunes <sup>2</sup> ;.....	379
<b>A EFICÁCIA DA SUBSTITUIÇÃO DA VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER.....</b>	<b>390</b>
Matheus S. Provenzano <sup>1</sup> ; Leandro de O. Costa <sup>2</sup> .....	390
<b>ESTRATÉGIAS DA ANALGESIA MULTIMODAL NO PROTOCOLO ERAS.....</b>	<b>402</b>
Victor F. C. Batista <sup>1</sup> ; Vera L. A. Pettersen <sup>2</sup> ; .....	402
<b>CERATOCONE: ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TERAPIAS.....</b>	<b>418</b>
THERAPIES Matheus G. S. A. Pereira <sup>1</sup> ; João Maria Ferreira <sup>2</sup> .....	418
<b>FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE POR SEPSE .....</b>	<b>432</b>
Paulo Eduardo R. Martins <sup>1</sup> ; Flávio Eduardo F. Morgado <sup>2</sup> .....	432
<b>AUTOTRANSFUSÃO: BENEFÍCIOS E RISCOS .....</b>	<b>446</b>
Luísa Delegave Penedo <sup>1</sup> , Juliana Diniz de Moura <sup>2</sup> .....	446
<b>OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A COVID-19 .....</b>	<b>458</b>
Ana Paula V. dos S. Esteves <sup>1</sup> ; Daniel N. de Almeida <sup>2</sup> ; Mario Antônio S. Simões <sup>1</sup> .....	458
<b>ZIKA VÍRUS, MICROCEFALIA E SEUS IMPACTOS SOCIAIS .....</b>	<b>476</b>
Julianne R. S. Pinto <sup>1</sup> ; Ana Paula V. S. Esteves <sup>2</sup> ; .....	476
<b>INIBIDORES BOMBA DE PRÓTONS NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA ....</b>	<b>488</b>
João Victor W. A. de Angelis <sup>1</sup> ; Cláudia Cristina D. Granito <sup>2</sup> ; Mario C. A. Perez <sup>2</sup> .....	488
<b>USO DE GLICOSE EM PROCEDIMENTOS DOLOROSOS NA NEONATOLOGIA ..</b>	<b>507</b>

Mariana C. A. Soares <sup>1</sup> ; Cláudia S. Corrêa <sup>2</sup> .....	507
<b>TUMOR DE WILMS: PROTOCOLOS DE TRATAMENTO</b> .....	<b>521</b>
Fernando Augusto R. P. de O. e Silva <sup>1</sup> ; Claudia C. D. Granito <sup>2</sup> .....	521
<b>DIAGNÓSTICO DA DISPLASIA DO DESENVOLVIMENTO DO QUADRIL</b> .....	<b>537</b>
Anna Livia de Moraes Maciel <sup>1</sup> , Ana Paula Vieira dos Santos Esteves <sup>2</sup> .....	537
<b>TRATAMENTO PARA MENINGOENCEFALITES COM ABSCESSOS NO TCE</b> .....	<b>553</b>
Lucas A. Lebrão <sup>1</sup> ; Andréia de S. S. Moreira <sup>2</sup> .....	553
<b>ANTICOAGULANTES ORAIS, VARFARINA E PRÓTESES CARDÍACAS</b> .....	<b>572</b>
Aulyn S. Jandre <sup>1</sup> ; Claudia Cristina D. Granito <sup>2</sup> .....	572
<b>DISTÚRBO DO SONO NA INFÂNCIA E O USO ABUSIVO DE TELA</b> .....	<b>592</b>
Gabriela S. Rossi <sup>1</sup> , Andreia de S. S. Moreira <sup>2</sup> .....	592
<b>TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA) E COVID-19</b> .....	<b>604</b>
Daniele M. Rocha <sup>1</sup> ; Andreia S. S. Moreira <sup>2</sup> .....	604
<b>DISPOSITIVO INTRAUTERINO NO PÓS-PARTO IMEDIATO</b> .....	<b>617</b>
Daniela D. Goncalves <sup>1</sup> ; Marina M. Freire <sup>2</sup> .....	617
<b>TROCA VALVAR COM MODERADO E BAIXO RISCO CIRÚRGICO</b> .....	<b>633</b>
Rodrigo K. Vianna <sup>1</sup> ; Anielle de P. Costa <sup>2</sup> .....	633
<b>USO DE METILFENIDATO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTE COM TDAH</b> .....	<b>649</b>
Lucas Breder <sup>1</sup> ; Ana Paula V. S. Esteves <sup>2</sup> .....	649
<b>ASMA E EXERCÍCIO</b> .....	<b>669</b>
Victor Teixeira <sup>1</sup> ; Paulo Cesar de Oliveira <sup>2</sup> ; .....	669
<b>USO DA ATROPINA COLÍRIO NO CONTROLE DA MIOPIA</b> .....	<b>682</b>
Bruno F. de Melo <sup>1</sup> ; Luís Roberto B. de Melo <sup>2</sup> .....	682
<b>VAGINOSE BACTERIANA E PREVENÇÃO DE PARTOS PREMATUROS</b> .....	<b>694</b>
Filipi B. França <sup>1</sup> ; Victor Hugo C. Palatnic <sup>2</sup> .....	694
<b>O USO DA SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE</b> .....	<b>707</b>
Pedro H. F. Diegas <sup>1</sup> ; Carlos L. S. Pestana <sup>2</sup> .....	707
<b>URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA E ESTRESSE PSICOLÓGICO</b> .....	<b>719</b>
Luiza S. Genn <sup>1</sup> ; Aducto H. Elian <sup>2</sup> .....	719
<b>PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA NA EMERGÊNCIA</b> .....	<b>730</b>
Jolber L. Silva <sup>1</sup> ; Antônio H. Vasconcellos <sup>2</sup> .....	730
<b>REEMERGÊNCIA DO SARAMPO NO BRASIL</b> .....	<b>745</b>
Lais M. Fajim <sup>1</sup> ; Alexandre P. Costa <sup>2</sup> .....	745
<b>RUPTURA DO TENDÃO DO CALCÂNEO</b> .....	<b>758</b>
Pedro R. Toth <sup>1</sup> ; Thiago B. Guimarães <sup>2</sup> .....	758
<b>RIVAROXABANA NA ANTICOAGULAÇÃO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL</b> .....	<b>773</b>
Arthur R. Rezende <sup>1</sup> ; Carlos L. S. Pestana <sup>2</sup> .....	773

<b>METFORMINA EM RENAIIS CRÔNICOS E RISCO DE ACIDOSE LÁTICA .....</b>	<b>785</b>
Helton P. Rocha <sup>1</sup> ; Flávio E. F. Morgado <sup>2</sup> .....	785
<b>INFLUÊNCIA DO METAMIZOL NA MIELOPOIESE DE RATOS WISTAR.....</b>	<b>797</b>
Letícia F. Lopes <sup>1</sup> , Marcel Vasconcellos <sup>2</sup> .....	797
<b>INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL.....</b>	<b>808</b>
Cássio Henrique P. Liberato <sup>1</sup> ; Kátia Cristina Fellipe <sup>2</sup> .....	808
<b>RECRUDESCIMENTO DA SÍFILIS GESTACIONAL E CONGÊNITA NO BRASIL ...</b>	<b>821</b>
Gabriela A. Teixeira <sup>1</sup> , Kátia C. Felipe <sup>2</sup> .....	821
<b>A RELAÇÃO DA OBESIDADE VICERAL COM A FISIOPATOLOGIA DA DM2 .....</b>	<b>835</b>
João V. S. Sathler <sup>1</sup> ; Carlos P. Nunes <sup>2</sup> .....	835
<b>COVID-19 NA GESTAÇÃO: RESULTADOS OBSTETRICOS E NEONATAIS.....</b>	<b>848</b>
Ugo L. D'Andrea <sup>1</sup> ; Denise L. M. Monteiro <sup>2</sup> .....	848
<b>RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA .....</b>	<b>861</b>
Anna Paula B de A Coutinho <sup>1</sup> ; Carlos Pereira Nunes <sup>2</sup> .....	861
<b>OBESIDADE, GESTAÇÃO E DESFECHOS NEONATAIS. ....</b>	<b>878</b>
Camilla Mathias Secco <sup>1</sup> ; Flavio Eduardo Morgado <sup>2</sup> .....	878
<b>MANEJO DO PACIENTE CIRÚRGICO SARCOPÊNICO.....</b>	<b>890</b>
Carolina C. e Costa <sup>1</sup> ; João M. D. C. Blaudt <sup>2</sup> .....	890
<b>EPIDEMIOLOGIA DA HANSENIASE NO RIO DE JANEIRO .....</b>	<b>900</b>
Marcella L. Rebello <sup>1</sup> ; Patrícia A. Corrêa <sup>2</sup> .....	900
<b>TERAPIA ADJUVANTE NO TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL .....</b>	<b>912</b>
Caio C. N. Haffner <sup>1</sup> ; Carolina C. e Costa <sup>2</sup> .....	912
<b>DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS NO PÓS-PARTO E PRÉ-ECLÂMPSIA.....</b>	<b>924</b>
Luana Amanda S. Teixeira <sup>1</sup> ; Marcus José do A. Vasconcellos <sup>2</sup> .....	924
<b>APLASIA DE CUTIS CONGÊNITA – TRATAMENTO E PROGNÓSTICO.....</b>	<b>944</b>
Lara Emilly G. F. Viana <sup>1</sup> ; Rosalda M. D. de Moura <sup>2</sup> .....	944
<b>VENVANSE NO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE .....</b>	<b>958</b>
Ícaro C. Werneque <sup>1</sup> , Katia Cristina Felipe <sup>2</sup> .....	958
<b>PACIENTE CIRÚRGICO NA PÓS-INFECÇÃO COVID-19.....</b>	<b>972</b>
Alyssa A. Silva <sup>1</sup> ; Carolina C. e Costa <sup>2</sup> .....	972
<b>O ESTRESSE E A INCIDÊNCIA DO DIABETES TIPO2 .....</b>	<b>985</b>
Douglas F. Vasconcelos <sup>1</sup> ; Flávio E. F. Morgado <sup>2</sup> .....	985
<b>MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA MUCOPOLISSACARIDOSE.....</b>	<b>998</b>
Ana Carolina A. Alves <sup>1</sup> ; Francisco Bandeira <sup>2</sup> ; João Maria Ferreira <sup>3</sup> .....	998
<b>VESTIBULOPATIAS EM MULHERES .....</b>	<b>1013</b>
Lucas E. Defaveri <sup>1</sup> Carlos P. Nunes <sup>2</sup> .....	1013

# PRÉ-ECLÂMPRIA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS

## *PREECLAMPSIA AT THE HOSPITAL OF TERESÓPOLIS CLINICS*

*Isabelle G. Assumpção<sup>1</sup>; Ana Paula V. S. Esteves<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina do UNIFESO – [isabellegamberoni@gmail.com](mailto:isabellegamberoni@gmail.com) <sup>2</sup> Docente do curso de Medicina do UNIFESO.

### RESUMO:

**Introdução:** Os distúrbios hipertensivos gestacionais são a maior causa de mortalidade materna e perinatal na América Latina e no Caribe. Estes são associados à graves morbidades e ao maior desenvolvimento e morte por doença cardiovascular, além de complicações fetais e neonatais. Um grupo de fatores de médio e alto risco está intimamente relacionado ao seu desenvolvimento, identificando-os a profilaxia e o diagnóstico precoce podem gerar melhores desfechos. **Objetivos:** Analisar a população de mulheres grávidas diagnosticada com pré-eclâmpsia no HCTCO. **Métodos:** Abordagem quantitativa, estudo transversal, retrospectivo, descritivo e analítico; cujo instrumento de coleta foram os prontuários da obstetrícia e para análise das informações foi usada estatística descritiva básica. A descrição dos dados tratados é feita por frequência absoluta (N) e relativas (%) para as variáveis categóricas. **Resultados:** Em uma amostra de 1.485 internações no setor de obstetrícia do HCTCO em 2019, totalizaram 154 com diagnóstico à admissão de hipertensão gestacional, perfazendo total de 10,4%. **Conclusões:** O estudo permitiu caracterizar a incidência e perfil das gestantes acometidas por hipertensão gestacional no setor de obstetrícia do HCTCO no ano de 2019, relacionando as características sociodemográficas, obstétricas, complicações, desfecho fetal e materno. Dentro da população amostral estudada 75% (116) apresentou pelo menos um fator de risco na história epidemiológica, patológica ou obstétrica.

**Descritores:** Pré-eclâmpsia, Gestação, Perfil de Saúde

### ABSTRACT:

**Introduction:** Gestational hypertensive disorders are the major cause of maternal and perinatal mortality in Latin America and the Caribbean. These are associated with severe morbidities and greater development and death for cardiovascular disease, in addition to fetal and neonatal complications. A group of medium and high-risk factors is closely related to their development. By identifying them, prophylaxis and early



diagnosis can be more effective and generate better outcomes. **Aims:** To analyze the population of pregnant women diagnosed with preeclampsia at HCTCO. **Methods:** Quantitative approach, cross-sectional, retrospective, descriptive and analytical study; whose collection instrument was the medical records of the obstetrics and for the analysis of the information basic descriptive statistics was used. The description of the treated data is made by absolute frequency (N) and relative (%) for the categorial variables. **Results:** In a sample of 1.485 hospitalizations in the obstetrics sector of HCTCO in 2019, there were a total of 154 with diagnosis at admission of gestational hypertension, making a total of 10.4%. **Conclusions:** The study allowed to characterize the incidence and profile of pregnant women affected by gestational hypertension in the obstetrics sector of HCTCO in 2019, relating the sociodemographic and obstetric characteristics, complications, fetal and maternal outcome. Within the sample population studied 75% (116) had at least one risk factor in the epidemiological, pathological or obstetric history. *Keywords: Pre-Eclampsia, Pregnancy, Health Profile*

## INTRODUÇÃO

A hipertensão gestacional é dividida em 4 categorias segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*: pré-eclâmpsia (PE) / eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica sobreposta e hipertensão gestacional.<sup>1</sup> Sendo PE, o surgimento de hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas e sua fisiopatologia baseada em distúrbio placentário no qual há maior resistência e, portanto, menor fluxo sanguíneo. Ou ainda, na ausência de proteinúria, mas trombocitopenia; função hepática alterada; piora da função renal; edema agudo de pulmão; sintomas visuais ou cerebrais. Já eclâmpsia é ocorrência de convulsões tonico-clônicas generalizadas, antes, durante ou após o parto, em paciente com PE; descartadas outras causas. Enquanto hipertensão crônica é a preexistente, o diagnóstico da gestacional é retrospectivo uma vez que a pressão retorna à normalidade nas primeiras 12 semanas de puerpério. Por fim, a PE sobreposta é a crônica preexistente agravada após 24 semanas de gestação.<sup>2,1</sup>

São fatores de alto risco clínico para hipertensão gestacional: história prévia de PE - há discussão entre herança monogênica e um modelo multifatorial e quanto mais precoce o episódio anterior maior o risco; hipertensão crônica e/ou doença renal; trombofilia; lúpus eritematosos sistêmicos; diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. Correspondem a moderado risco: primíparas; história familiar de PE; gravidez molar e

multifetais pelo acréscimo de massa placentária, pacientes que passaram por fertilização in vitro; obesidade; extremos da idade reprodutiva sendo adolescentes ou maior 35-40 anos, intervalo gestacional maior que 10 anos; e pacientes de etnia negra.<sup>2,1</sup>

Os distúrbios hipertensivos gestacionais são a maior causa de mortalidade materna e perinatal na América Latina e no Caribe, 26%, e nos países desenvolvidos, a segunda mais importante com 16% - acarretando alto risco e expressivo impacto nos indicadores de saúde.<sup>2</sup> Num panorama geral, 99% dessas mortes ocorrem nos países em desenvolvimento.<sup>3</sup> Estima-se que a prevalência no mundo seja em torno de 3-5% das gestações.<sup>4</sup> Segundo a ACOG, nos Estados Unidos a taxa de PE aumentou 25% entre 1987 e 2004 em face ao aumento dos índices de obesidade, diabetes, gravidez gemelar e idade materna avançada. Em comparação a 1980, em 2003 houve 6,7 vezes mais risco do desenvolvimento de PE classificada como grave.<sup>1</sup>

Em específico para o Brasil uma revisão sistemática publicada em 2013 identificou a incidência de 1,5% para PE e 0,6% para eclâmpsia.<sup>5</sup> Há possibilidade de que tais informações ainda são subestimadas e certamente variam de acordo com as regiões. De acordo com um estudo brasileiro de 2014 áreas mais desenvolvidas têm a prevalência de eclâmpsia em 0,2% com índice de mortalidade materna de 0,8%; enquanto nas regiões menos desenvolvidas há elevação para 8,1% e 22%, respectivamente.<sup>6</sup> Especialmente no país, as causas obstétricas diretas são as responsáveis pela manutenção das altas taxas.<sup>3</sup>

No estado do Rio de Janeiro, segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS) no período de 1996 a 2017 somados aos dados parciais de 2018 foram totalizados 891 óbitos maternos por distúrbios hipertensivos na gravidez, sendo 40 destes localizados na região serrana e 9 no município de Teresópolis.<sup>7</sup>

Além de mortalidade, há graves morbidades associadas como coagulação intravascular disseminada, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, parada cardiorrespiratória, insuficiência renal aguda, hepática e cardíaca.<sup>8</sup> Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a pré-eclâmpsia é um dos fatores de risco para desenvolvimento e maior risco de morte por doença cardiovascular.<sup>9</sup> Complicações a longo prazo surgem por conta das repercussões sistêmicas generalizadas, como amaurose e psicose puerperal. As mulheres normotensas que desenvolveram PE têm 17% de chance de serem hipertensas dentro de 5 anos, bem como maior risco de diabetes, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular encefálico.<sup>2</sup>

As repercussões fetais e neonatais são claras com aumento na incidência de recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG), sofrimento fetal crônico e de partos pré-termos — pela hiperatividade uterina.<sup>2</sup> Há ainda uma associação com a prematuridade iatrogênica sendo a pré-eclâmpsia a maior causa de prematuridade eletiva no Brasil de acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).<sup>4</sup> Essas complicações decorrem principalmente da insuficiência placentária e da antecipação prematura do parto, que associadas à maior ocorrência de descolamento prematuro de placenta e crescimento intrauterino restrito (CIR) resulta uma mortalidade perinatal aumentada em 5 vezes no global.<sup>2,10</sup>

A porcentagem de internações referentes aos diagnósticos de hipertensão gestacional no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO) e no seu setor de obstetrícia em 2019 foram 2,3% e 10,4%, respectivamente. Diante dessas considerações e do fato de que a redução da mortalidade materna no Brasil ainda é um grande desafio; esta pesquisa objetivou analisar o perfil das pacientes com hipertensão gestacional no referido hospital com o intuito de reconhecer se este perfilamento corresponde ao esperado de acordo com as características epidemiológicas nacionais e internacionais. Uma vez reconhecidas especificidades do serviço se torna mais factível colocar em prática a profilaxia e o diagnóstico precoce; portanto menores repercussões para o binômio mãe-feto a curto e longo prazo, contribuindo desse modo para redução da morbimortalidade materna e perinatal.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário**

Analisar a população de mulheres grávidas diagnosticada com pré-eclâmpsia no HCTCO.

### **Objetivos Secundários**

Descrever o perfil sociodemográfico das mulheres grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia no serviço de obstetrícia do HCTCO para:

Propor ações em saúde que beneficiem a população de mulheres grávidas com hipertensão gestacional

Relacionar a perfil populacional de mulheres grávidas acometidas por hipertensão gestacional com os tratamentos de maiores evidências científicas encontradas na literatura atual.

## **MÉTODOS**

Pesquisa de abordagem quantitativa, estudo transversal, retrospectivo, descritivo e analítico. Cujo cenário foi o hospital universitário da instituição — o Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO). Foram analisados os dados das 1.485 fichas de admissão no serviço de obstetria do referido hospital, do Sistema Único de Saúde (SUS), no ano de 2019, e a amostra selecionada foi composta pelas mulheres com diagnóstico de admissão como pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, hipertensão crônica sobreposta ou hipertensão arterial não classificada, com um total de 154 (10,4%) fichas. Os critérios de exclusão do estudo foram mulheres atendidas no mesmo serviço e que não possuíam nenhum dos diagnósticos citados.

Trata-se, portanto de amostra por conveniência, ou seja, a amostra é escolhida por conta da sua disponibilidade em determinada situação e não selecionadas de acordo com critério estatístico de modo a garantir maior facilidade operacional.<sup>11</sup>

A coleta dos dados foi realizada nos Setor de Arquivos e Prontuários do Cliente e no prontuário eletrônico do HCTCO durante o período de maio a junho de 2020. O instrumento de coleta de dados utilizado foi um formulário contendo as variáveis dependentes e independentes sobre dados sociodemográficos, história obstétrica, via de parto, desfechos maternos e fetais. Para análise dos fatores de risco clínico alto e moderado as variáveis foram: idade, raça, história prévia de PE, hipertensão crônica, doença renal, trombofilia, lúpus eritematoso, diabetes, primiparidade, história familiar de PE, gestação gemelar, fertilização in vitro, obesidade e intervalo gestacional.

O projeto atendeu aos preceitos das Resoluções 466/12 e 530/19, onde cita que os dados para a realização da pesquisa só poderão ser coletados após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP e da instituição. O projeto na época foi aprovado obtendo o parecer nº (CAAE: 30255320.0.0000.5247).

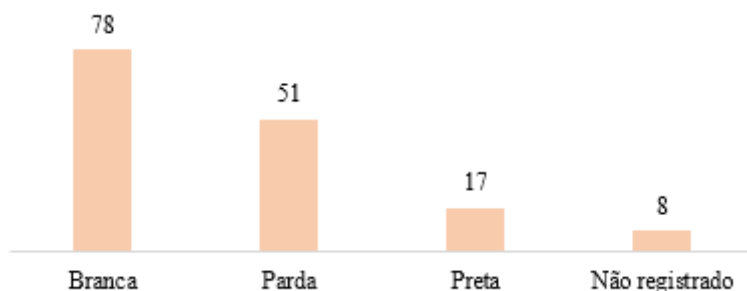
Para o tratamento dos dados e análise das informações foi usada estatística descritiva básica de modo a sintetizar valores de mesma natureza permitindo uma visão global da variação desses, a fim de auxiliar a análise do comportamento dos dados através das ferramentas do Excel.<sup>12</sup> A descrição dos dados tratados é feita por frequência absoluta (N) e relativas (%) para as variáveis categóricas.

## RESULTADOS

A amostra para o estudo contou com a população de 1.485 internações no setor de obstetria do HCTCO em 2019 por qualquer causa, destas totalizaram 154 com diagnóstico à admissão de hipertensão gestacional, perfazendo um total de 10,4%.

A frequência por mês se encontrou linear com média de 13 casos; exceto março, setembro e novembro, meses em que a média foi de 8 casos. A faixa etária esteve entre 14 a 43 anos, média de 28,6 anos. Adolescentes perfazem 7,8% (12); dos 20 aos 34 anos 72% (111) e 20,2% (31) estão acima de 35 anos. Convivem com companheiro/a 44,1% (68); são brancas 50,6% (78); pardas 33,12% (51) e pretas 11% (17).

Gráfico 1: Cor (etnia).

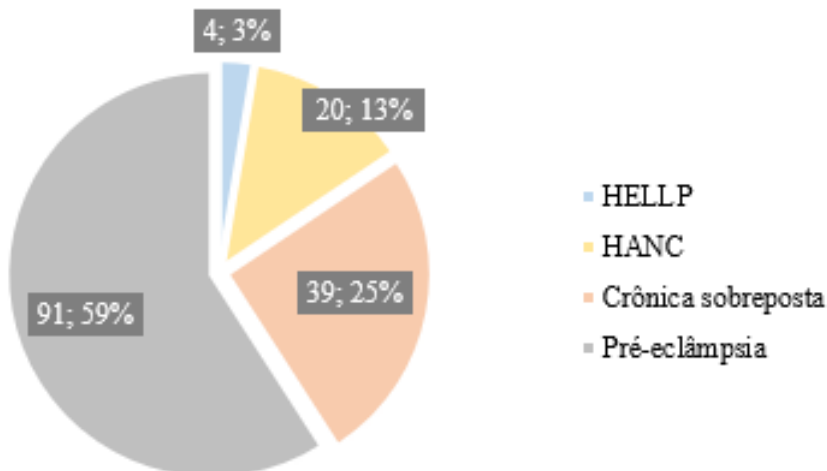


Fonte: Prontuários HCTCO.

Sendo 96,1% (148) residentes de área urbana e 3,9% (6) da zona rural; e donas de casa totalizando 35,7% (55). Com relação ao credo religioso 11% (17) se declararam evangélicas, 9,7% (15) católicas, 5,2% (8) atéias e em 74% (114) não foi encontrada essa informação.

A respeito da classificação, aproximadamente 60% (91) é referente à pré-eclâmpsia, destas sendo 24% (21) classificadas como pré-eclâmpsia grave. 26% (39) dos diagnósticos de admissão foram de hipertensão crônica sobreposta e 2,6% (4) foram diagnosticadas com síndrome HELLP. Ainda foi registrado 13% (20) de hipertensão arterial não classificada (HANC).

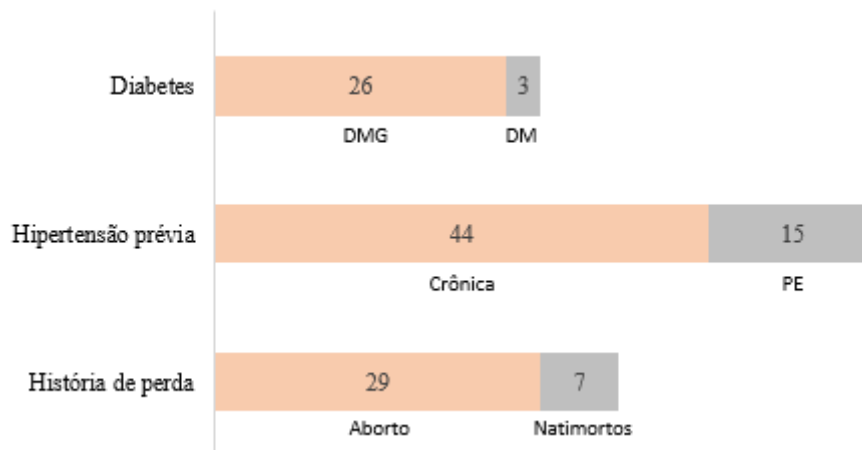
Gráfico 2: Classificação à admissão.



Fonte: Prontuários HCTCO.

Quanto aos antecedentes obstétricos observa-se que 22,7% (35) têm história de perda, sendo 18,8% (29) aborto prévio e 4,5% (7) natimortos. 0,65% (1) tem história de trombofilia; 0,65% (1) tem antecedente de descolamento prematuro de placenta e evento trombótico. Ainda, 9,7% (15) tem história de PE prévia e 0,65% (1) história familiar positiva para a mesma patologia.

Gráfico 3: História prévia.



Fonte: Prontuários HCTCO.

Foi registrado intervalo gestacional maior ou igual a 10 anos em 7,14% (11) e menor que 10 anos em 6,5% (10). Em 80% (89) dos prontuários de mulheres com gestação prévia não há menção a intervalo gestacional. A respeito da realização de pré-natal pode-se observar 44,15% (68) em acompanhamento; 1,3% (2) sem essa assistência e em 52% (80) não se pode obter essa informação.

Tabela 1: Distribuições das variáveis referentes às gestações anteriores.

Váriavéis	n(%)
<b>Gestações prévias</b>	
Nenhuma	44 (28,5)
1-3	88 (57,1)
≥ 4	22 (14,3)
<b>Paridade (nº de filhos)</b>	
Nenhum	49 (31,8)
1-3	92 (59,7)
≥ 4	12 (7,8)
<b>Parto vaginal</b>	
1-3	39 (25,3)
≥ 4	9 (5,8)
<b>Parto cesáreo</b>	
1-3	71 (46,1)
≥ 4	0

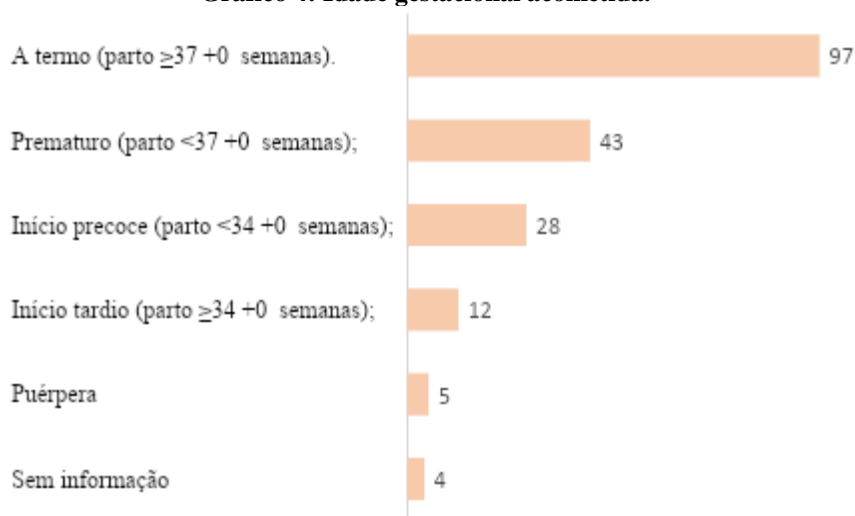
Fonte: Prontuários HCTCO.



Sobre a gravidez atual, 28,5% (44) eram primíparas, possuem hipertensão arterial sistêmica crônica 28,5% (44); nefropatia 0,65% (1); 0,65% (1) tem trombofilia; 0,65% (1) possuíram gravidez múltipla; 1,95% (3) eram diabéticas prévias; 16,8% (26) desenvolveram diabetes gestacional; 5,8% (9) eram obesas; 20,1% (31) tinham mais de 35 anos de idade e 7,8% (12) menos que 19 anos.

Em relação à idade gestacional 18% (28) teve início precoce com o parto antes das 34 semanas. Sendo 63% (97) das gestações a termo, ou seja, maior ou igual a 37 semanas, e 28% (43) prematuro – menos que 34 semanas; 3% (5) eram puérperas e 6% (9) não foi encontrada essa informação.

**Gráfico 4: Idade gestacional acometida.**



Fonte: Prontuários HCTCO.

A via de parto mais prevalente neste estudo foi o parto cesárea totalizando 62,33% (96); seguida pelo parto vaginal com 25,9% (40). Foram identificadas 4,5% (7) puérperas e programado retorno em 2,6% (4). Ademais, em 4,5% (7) não foi registrada a via de parto em prontuário.

**Tabela 2: Quadro clínico à admissão.**

Variáveis	n(%)
Assintomática - encaminhada do PN	25 (16,2)
Pico hipertensivo	22 (14,3)
Trabalho de parto	20 (13,0)
Cefaléia	17 (4,5)
Escotomas	7 (4,5)
Epigastria	5 (3,2)
Trazida pelos bombeiros	2 (1,3)
Dor torácica aguda	1 (0,6)
Sangramento vaginal	1 (0,6)
Convulsão	1 (0,6)
Sem informações	53 (34,4)

Fonte: Prontuários HCTCO

Com relação ao desfecho materno este estudo registrou que 77,2% (119) era estável à alta; 13,6% (21) embora estável à alta foram encaminhadas para acompanhamento ambulatorial posterior com a cardiologia; 3,9% (6) fizeram transferência interna para clínica médica para controle pressórico e evoluíram com alta estável posteriormente; 1,95% (3) tiveram retorno programado, 0,65% (1) alta à revelia e 2,6% (4) não foi registrado desfecho. Destas, 3,25% (5) evoluíram ao Centro de Terapia Intensiva durante a internação; destas 40% (2) tiveram edema agudo de pulmão hipertensivo no pós parto imediato e 20% (1) abriu quadro de eclâmpsia. Sintomas de iminência de eclâmpsia estiveram presentes em 4,5% (7). Em 2019 não houve morte materna no hospital com os diagnósticos de admissão citados por esse estudo.

Sobre o desfecho fetal houve sofrimento fetal agudo em 13,6% (21); 2,6% (4) crescimento intrauterino registro (CIUR) e 2,6% (4) óbito fetal. 81,8% (126) dos prontuários não mencionou o desfecho fetal. Por fim, os dados sobre sexarca, lazer, grau de instrução, fertilização in vitro, lúpus sistêmicos não foram encontrados na amostra.

## DISCUSSÃO

Gostaríamos de elucidar que neste trabalho consideramos o termo hipertensão na gestação em detrimento de doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). Esta já não mais utilizada pelas literaturas atuais, porém encontrada em bibliografias anteriores. Portanto, ao utilizarmos hipertensão gestacional nos referimos ao grupo que engloba pré-eclâmpsia (PE) /eclâmpsia, hipertensão crônica, crônica sobreposta e gestacional; esse último diagnóstico retrospectivo, confirmado quando a pressão retorna à níveis normais após o parto.<sup>1</sup>

Sendo a maior causa de mortalidade materna e perinatal, a hipertensão gestacional tem relação estreita com desenvolvimento social, econômico e cultural. Isto se deve a assistência obstétrica e anestésica de qualidade com predição e diagnóstico precoces.<sup>2,13</sup> Este fato se torna ainda mais claro quando observamos que para cada óbito relacionado à causa materna nos países desenvolvidos, há 99 nos em desenvolvimento.<sup>14</sup> Há de se levantar ainda o aspecto de violação dos direitos sexuais e reprodutivos da mulher que altas taxas de mortalidade por doenças evitáveis em 92% dos casos demonstram.<sup>15</sup> Uma mulher em idade reprodutiva não deveria morrer de problemas ligados à gravidez, parto ou pós-parto; especialmente por causas que poderiam ser prevenidas por uma assistência de qualidade no pré-natal.<sup>3</sup>

A predição pode iniciar com exame físico e anamnese de modo a identificar

fatores de risco no pré-natal. A idade materna no momento do parto maior que 35 é um fator de risco e a probabilidade de PE aumenta ainda mais se maior que 40. O risco de PE tardia aumenta 4% a cada ano acima de 32 anos.<sup>16</sup> Nesta faixa etária a vasculatura passa a ser mais rígida não permitindo a vasodilatação esperada e com luz vascular estreita há menor perfusão placentária; bem como há maior possibilidade de história de hipertensão crônica prévia.<sup>8,17</sup> Sobre adolescentes, a maior incidência é relacionada com a primiparidade, mais comum nessa época.<sup>8</sup> Há relação com menor adesão ao pré-natal, dificultando diagnóstico precoce.<sup>3</sup>

Nesse contexto, o grupo estudado variou de 14 a 43 anos, ou seja, gestações estão ocorrendo nos extremos de idade reprodutiva representando maior risco. O estudo evidencia que 28% (43) da amostra está incluído como risco materno, somadas às faixas etárias correspondentes à adolescência e maiores de 35 anos. Vale ressaltar que em um artigo de revisão realizado por uma pós-graduação da Universidade Estadual Paulista (UNESP) em parceria com hospitais do Distrito Federal mostra que além de maior risco para a patologia, há correlação direta desses extremos de idade com maior o óbito materno.<sup>3</sup>

Em relação ao peso, o risco aumenta de 4,3%, se índice de massa corporal (IMC) na primeira consulta menor que 20 kg/m<sup>2</sup>, para 13,3% se superior a 35.<sup>17</sup> Estudos demonstram associação da obesidade com aumento no risco da prole desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas mais tarde, pela ativação de vias pró-inflamatórias.<sup>18</sup> Uma revisão publicada em 2015 pela Sociedade Americana de Fisiologia se refere à obesidade como importante na fisiopatogênese da PE por seus fatores metabólicos e inflamatórios induzirem cascata de eventos que resultam isquemia placentária, disfunção endotelial e trofoblástica; consequentemente vilosidades de diâmetros grandes e baixo número de capilares.<sup>19</sup> Assim como, um IMC alto na PE anterior aumenta o risco de recorrência.<sup>20</sup> Desse modo, receber aconselhamento nutricional ao longo do pré-natal é um importante fator de proteção.

A orientação do uso de dietas radicais resulta abandono do aconselhamento, o foco em restrições, portanto vem perdendo espaço para uma análise geral do hábito alimentar. Um padrão que comprovadamente reduz a pressão arterial é a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) que enfatiza consumo de frutas, hortaliças e laticínios com baixo teor de gordura, incluindo cereais integrais, frango, peixe e oleaginosas e reduzindo a quantidade de carne vermelha, doces e bebidas com açúcar. Ela é rica em potássio, cálcio, magnésio e fibras, e contém quantidades reduzidas de

colesterol, gordura total e saturada.<sup>9</sup>

A primiparidade está entre os principais fatores de risco para PE, um estudo de 2009 realizado no Paraná mostrou maior proporção de óbitos se comparadas às multigestas.<sup>21</sup> Uma das teorias etiológicas da PE, a dos fatores imunológicos, infere que pode haver intolerância materna aos antígenos da placenta e do feto havendo maior risco na primeira gravidez.<sup>17</sup> O risco aumentado permanece, mesmo após ajuste de fatores como idade materna, raça e IMC.<sup>16</sup> Risco semelhante à primigestação é a nova paternidade - na qual estudos epidemiológicos sugerem relação entre a má adaptação ao antígeno paterno o desenvolvimento de PE; portanto menor tempo de exposição aos antígenos paternos aumentaria o risco da doença.<sup>4, 13</sup>

Em relação à etnia, um estudo dos Estados Unidos de 1998 a 2005, demonstrou que afro-americanas têm razão de mortalidade quatro vezes maior que americanas. O que é reafirmado nas literaturas nacionais demonstrando maior taxa de hipertensão gestacional em pretas, bem como maior mortalidade. Tais dados podem ser explicados pela maior associação de patologias hipertensivas, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e pela baixa qualidade da assistência.<sup>2,3,4</sup> Esta epidemiologia não se repetiu neste estudo realizado no HCTCO nem correlacionando etnia preta com maior gravidade nem com maior ocorrência. No entanto, vale ressaltar que a população de Teresópolis, local que o hospital da pesquisa está inserido, tem de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) população branca perfazendo 57% (104.811) e pretos apenas 7,5% (13.822).<sup>22</sup>

Quanto ao intervalo interpartal segundo o Ministério da Saúde (MS), é de alto risco aqueles menores que dois ou maiores de cinco anos, que na atual amostra correspondem a 11,6% (18). Como risco para PE considera-se intervalo superior a 10 anos.<sup>23</sup> De acordo com a FIGO, quanto maior o intervalo; maior o risco, o que se atribui a maior idade materna, infertilidade e comorbidades. Além de intervalos longos; os curtos, menores que 12 meses, também representam maior risco— as razões ainda não são bem estabelecidas, mas suspeita-se que haja relação com baixo nível socioeconômico, desnutrição e estresse após parto.<sup>16</sup>

A hipertensão gestacional por afetar a placentação reduz o suprimento sanguíneo e está associada à crescimento intrauterino restrito (CIR) bem como sofrimento fetal agudo (SFA). Cerca de 70% dos distúrbios hipertensivos na gravidez são desenvolvidos na própria gestação e 30% sobrepostos à crônica. Essa mais associada à morbidade fetal citada do que aquela; o que pode observar neste estudo uma vez que

enquanto a amostra geral de hipertensas apresentou 13,6% de SFA, as pacientes com crônica sobreposta apresentaram 20,5%.<sup>2</sup> Nos países em desenvolvimento, 25% dos natimortos estão associados à PE e eclâmpsia e a mortalidade fetal geral é três vezes maior se comparados aos países de alta renda. Muitos hospitais nesses têm pouco ou nenhum acesso à terapia intensiva neonatal.<sup>24</sup>

O diabetes e a hipertensão foram associações presentes em 24% e 60% das gestantes com síndromes hipertensivas em estudo de 2017 na Região Nordeste.<sup>25</sup> Um estudo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), 2017, analisou repercussões gestacionais de pacientes com hipertensão crônica prévia e 35,2% da amostra veio a desenvolver PE sobreposta e 1,1% evoluiu para HELLP – quando há hemólise, trombocitopenia e elevação de transaminases hepáticas – ou eclâmpsia.<sup>26,1,6</sup> Um estudo multicêntrico de 2014 realizado por Giodano *et al.* em hospitais brasileiros encontrou hipertensão crônica como fator de risco para eclâmpsia com risco relativo de 1,82.<sup>6</sup>

Dentre os antecedentes obstétricos a história de perda gestacional ou neonatal foi um destaque que ocorreu nesta pesquisa quando comparamos nas médias de modo que foi encontrada em 22,7%, com 18,8% aborto prévio e 4,5% com história prévia de natimortos. Relativo ao abortamento, o risco de ter novo episódio é maior entre as mulheres que já tiveram um abortamento, e aumenta com o número de ocorrências anteriores. Bem como, a história pessoal de PE é fator de risco para se repetir em novas gestações em 15% dos casos e 22% para que hipertensão gestacional se instale. Tal recidiva é mais provável se início for precoce, grave ou complicada com HELLP.<sup>4,23</sup>

Mulheres provenientes de gestações complicadas por PE têm elevado risco de a desenvolverem em suas próprias gestações. Estudos genéticos identificaram origem multigênica predispondo incorreta placentação, regulação alterada do sistema renina angiotensina aldosterona e de óxido nítrico que se relacionam com o mecanismo de desenvolvimento e progressão da PE.<sup>13</sup> A história familiar prévia é unanimidade entre as referências pesquisadas como fator de risco; apesar disso, neste estudo foi representada por somente um caso, 0,65%. Podemos supor que tal fato atribui-se a possível subnotificação nessa variável analítica por se tratar de uma unidade hospitalar, muitas vezes de urgência, este dado não ter sido registrado. Apesar de também aumentarem risco, a gestação múltipla, nefropatia e presença de trombofilias representaram apenas 0,65% (1) da amostra cada – valores semelhantes ao encontrado no estudo já citado do HC-UFPR.<sup>26</sup>

Dada a sua letalidade, a hipertensão durante a gestação está incluída em todas as quatro classificações de condições potencialmente ameaçadoras à vida (CPAV) de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS): desordens hemorrágicas - uma vez que predispõe descolamento prematuro de placenta (DPP); desordens hipertensivas; desordens de manejo - admissão em UTI e hospitalização prolongada - e outras desordens como trombocitopenia e convulsões.<sup>3</sup> Quando se trata do desenvolvimento de PE pré-termo, segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) no seu mais recente *guideline*, de 2019, a expectativa de vida das mulheres é reduzida em média em 10 anos.<sup>16</sup>

Além de mortalidade, as formas mais graves HELLP e eclâmpsia, se enquadram em morbidade materna grave ou *near miss* com distúrbios de coagulação, crises convulsivas, trombocitopenia aguda e elevação de creatinina. *Near miss materno (NMM)* é um termo utilizado pela OMS para mulher que quase morreu, mas sobreviveu durante a gestação, parto ou até 42 dias após o parto, a uma sequência de complicações clínico laboratoriais graves das CPAV.<sup>3</sup> Em virtude do significado para a saúde cardiovascular da mulher acometida; segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) a expectativa de vida das mulheres que desenvolveram PE pré-termo é reduzida em média em 10 anos.<sup>16</sup>

Vale ressaltar ainda que, segundo uma revisão da Universidade Estadual de São Paulo (UNESP) publicada em 2009, os casos de morbidade materna grave são maiores que os de mortalidade materna e têm repercussões que afetam diretamente a qualidade de vida dessas mulheres como depressão pós-parto, transtorno de estresse pós-traumático e disfunção sexual.<sup>3</sup> Na amostra de mulheres grávidas que deram entrada no setor de obstetrícia do HCTCO com o diagnóstico de hipertensão gestacional, apesar de a maior parte ter evoluído com estabilidade à alta, 11,6% se enquadram nessas formas mais graves, HELLP e eclâmpsia.

No que se refere a via de parto na PE a preferencial é a via vaginal uma vez que o parto cesáreo gera estresse adicional a uma condição com diversas alterações do estado fisiológico. Segundo o manual técnico do MS para gestações de alto risco paliativos por várias horas não aumentam o risco materno desde que sejam conduzidos de maneira apropriada, podendo optar inclusive pela indução se houver condições maternas de estabilidade.<sup>23</sup>

Diante das repercussões ao binômio mãe-feto há formas de predição de PE a serem implementadas no primeiro trimestre. Segundo a FIGO, a melhor forma é a



realização do teste combinado que inclui a identificação de fatores de risco maternos, medidas de pressão arterial média (PAM), fator de crescimento placentário sérico (PLGF) e índice de pulsatilidade da artéria uterina (UIPI). Há ainda a recomendação de rastreio universal através de um escore disponibilizado de forma gratuita para que os profissionais de saúde podem aplicar. A depender da realidade do serviço diferentes combinações podem ser feitas como associar a PAM com fatores de risco materno, reduzindo os custos.<sup>16</sup>

Com alto nível de evidência e forte recomendação se o resultado da triagem for alto risco, pode ser realizada uma profilaxia com aspirina, iniciando entre 11 e 14 até 36 semanas ou até o diagnóstico de PE. Embora com baixo nível de evidência, houve demonstração de benefício na reposição de cálcio em regiões com baixa ingesta deste elemento, sendo para prevenção tanto precoce quanto tardia.<sup>16</sup> O ensaio ASPRE mostra redução de 62% nos partos com PE pré-termo se realizada a profilaxia prevista. Bem como nas gestações com alto risco houve redução de 68% no tempo de permanência em unidade de terapia intensiva neonatal. Vale ressaltar ainda que não houve diferença significativa neste estudo em relação a efeitos adversos.<sup>27</sup>

Uma revisão sistemática publicada em 2018 por equipe multiprofissional demonstra relação positiva entre o pré-natal e melhor desfecho para o binômio mãe-feto no que se refere à hipertensão gestacional. Um dos estudos observou redução de 22% na incidência de PE quando a assistência controla de fatores de risco obstétrico e psicossociais sob um modelo personalizado para o alto risco. Não houve influência o maior número de consultas, mas sim a individualização do cuidado.<sup>28</sup> Diante dos fatos, fica clara a tamanha importância da realização de um pré-natal de qualidade para redução da morbimortalidade materna e perinatal pelas síndromes hipertensivas na gestação.

## **CONCLUSÃO**

O estudo permitiu caracterizar a incidência, 10,4%, e o perfil das gestantes acometidas por hipertensão gestacional no setor de obstetrícia do HCTCO no ano de 2019, relacionando as características sociodemográficas, obstétricas, complicações, desfecho fetal e materno. Observamos que a maioria chegou à unidade assintomática por pico pressórico aferido na rotina, pertencentes à faixa etária entre 20 e 34 anos, solteiras, brancas, moradoras da área urbana, multigestas e tiveram diagnóstico de admissão como pré-eclâmpsia de classificação leve a moderada. Dentro da população

amostral estudada 75% (116) apresentou pelo menos um fator de risco na história epidemiológica, patológica ou obstétrica para desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Destas, 25% (29) tinham apenas fatores de risco alto; 42% (49), moderado e 33% (38), ambos. Ademais, a via de parto predominante foi a cesárea, e o desfecho, materno e fetal, mais prevalente foi o estável.

Dentro das limitações da pesquisa vale ressaltar que oito prontuários da amostra o destino não se conseguiu localizar na instituição. Bem como, o fato de a coleta de dados ter sido feita em prontuários, fonte secundária, se tornou uma limitação uma vez que nem sempre as variáveis objetivadas estavam completamente descritas, algumas nem foram citadas. Outra limitação se deve ao fato de ser retrospectivo impossibilitando o contato da pesquisadora com as mulheres em tempo real. Todavia, realizar este perfilamento populacional é de extrema necessidade para aplicação dos cuidados adequados uma vez que fatores de risco são grandes aliados na predição de hipertensão gestacional para se atuar de forma preventiva.

Nossa delimitação dos fatores de risco para hipertensão gestacional, especialmente pré-eclâmpsia, foi melhor informado para algumas variáveis do que para outras – como lúpus eritematoso sistêmico, trombofilia, doença renal e história familiar – que foram baseados em um ou dois casos dentro da amostra de 154 prontuários. A respeito de outros fatores de risco como primiparidade, idade materna, presença de diabetes prévia e/ou gestacional, história prévia de pré-eclâmpsia e hipertensão crônica considera-se que foram avaliados prontuários suficientes para determinação dos objetivos. Não avaliamos realização de predição de pré-eclâmpsia durante o pré-natal, mas certamente esta variável é digna de uma exploração adicional. De modo geral sendo um estudo transversal exclusivamente realizado em ambiente hospitalar, ainda o cenário onde foi realizada a pesquisa sendo o hospital que recebe as mulheres de alto risco obstétrico do município há uma chance de ocorrência de viés de admissão; por essa população não refletir a população em geral.

Em relação à saúde pública, ressalta-se que deve haver maior atenção às doenças não transmissíveis (DNT's) tal como deve-se lançar mão de iniciativas que aumentem a conscientização no planejamento familiar para que o pré-natal tenha início precoce e sejam realizadas consultas pré-concepcionais. Destaca-se a importância da capacitação dos profissionais da atenção primária sobre avaliação de risco, precisa medição da pressão arterial, aconselhamento e garantia de disponibilidade de aspirina assim como adesão ao tratamento e acompanhamento. Bem como a importância do

acompanhamento por equipe multiprofissional médico, psicólogo, nutricionista e enfermeiro. Com isso, terão um impacto muito maior nos resultados de EP do que disponibilizar tecnologia de teste e protocolos mais avançados.<sup>17</sup>

Enfatiza-se que o *near miss* deve ter cada vez maior destaque para que sejam detectados de forma precoce e se previna o óbito materno e fetal. Do mesmo modo deve-se valorizar o aconselhamento sobre gestações futuras nas consultas de puerpério das mulheres que tiveram hipertensão durante a gravidez, uma vez que há risco de recorrência em gestações futuras. Em caso de HELLP é de 19 a 27% e se a gestação terminou antes de 32 semanas o risco de PE/eclampsia na subsequente pode ser de até 61%.<sup>11</sup> É de suma importância salientar novamente que os distúrbios hipertensivos estão configurados em uma estatística alarmante como maior causa de mortalidade materna no nosso país.

Por fim, pretendo deixar esse trabalho no cenário de estudo para que se conheça a população atendida e protocolos possam ser personalizados para o município.

#### **CONFLITO DE INTERESSES**

As pesquisadoras afirmam que não há conflito de interesse.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Diretrizes de Manejo Clínico para Obstetras e Ginecologistas; Boletins Práticos do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas; número 202 [Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins; Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists; number 202]. 2019 Jan; VOL.133, NO.1. Disponível em: doi: 10.1097/AOG.00000000000030187
2. Montenegro CAB, Rezende-Filho JR, Burlá M. Toxemia gravídica: pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Montenegro CAB, Filho JR. Rezende Obstetrícia. 13ªed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2017. ISBN 978-85-277-3071-6. p 495-513.
3. Viana RC, Novaes MRCCG, Calderon IMP. Mortalidade Materna - uma abordagem atualizada. [Dissertação de Mestrado]. Botucatu. Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina da UNESP; 2011. Disponível em:[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/mortalidade\\_materna.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/mortalidade_materna.pdf)
4. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos. Dados Internacionais de Catalogação na Publicação Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2017.n.8.ISSN 2525-6416.
5. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of pre-eclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2013 Sep;170(1):1-7.Review. Disponível em: doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005

6. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, Pinto E Silva JL, Sousa MH. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. PLoSOne. 2014;9(5):e97401.  
Disponível em: doi: 10.1371/journal.pone.0097401i
7. Departamento de informática do SUS - DATA-SUS [homepage na internet] [acesso em 29 jan 2020]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
8. Kahhale S, Francisco RPV, Zugaib M. Pré-eclampsia. Revista Medicina. São Paulo. 2018mar-abr.;97(2):226-34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p226-234>
9. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. ArqBrasCardiol. 2016; 107(3Supl.3):1-83 Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05\\_HIPERTENSAO\\_ARTERIAL.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf)
10. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. Clínica Perinatologia. 2008;35(1):53-67. Disponível em: 10.1016/j.clp.2007.11.001
11. Oliveira TMV. Amostragem não Probabilística: Adequação de Situações para uso e Limitações de amostras por Conveniência, Julgamento e Quotas. FEA USP. Vol2.Nº3. 2001. ISSN1517-7912. Disponível em: [https://pesquisa-eaesp.fgv.br/sites/gvpesquisa.fgv.br/files/arquivos/veludo\\_-\\_amostragem\\_nao\\_probabilistica\\_adequacao\\_de\\_situacoes\\_para\\_uso\\_e\\_limitacoes\\_de\\_amostras\\_por\\_conveniencia.pdf](https://pesquisa-eaesp.fgv.br/sites/gvpesquisa.fgv.br/files/arquivos/veludo_-_amostragem_nao_probabilistica_adequacao_de_situacoes_para_uso_e_limitacoes_de_amostras_por_conveniencia.pdf)
12. Guedes TA, Martins ABT, Acorsi CRL, Janeiro V. Projeto de Ensino Aprender Fazendo Estatística - Estatística Descritiva. Disponível em: [http://www.each.usp.br/rvicente/Guedes\\_etal\\_Estatistica\\_Descritiva.pdf](http://www.each.usp.br/rvicente/Guedes_etal_Estatistica_Descritiva.pdf)
13. Amaral WT, Peraçoli JC. Fatores de risco associados à pré-eclâmpsia. Faculdade de Medicina de Botucatu/ UNESP. Botucatu-SP, Brasil. Com. Ciências Saúde - 22Sup1:S161-S168. 2011. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/fatores\\_risco\\_relacionados.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/fatores_risco_relacionados.pdf)
14. GALLI, M. B. Mortalidade materna e direitos humanos: as mulheres e o direito de viver livres de morte materna evitável. Rio de Janeiro: ADVOCACI, 2005.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica do óbito materno / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. Brasília. 2009. 84 p.:il. (Série A Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1616-1
16. Poon C. L. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. V145, Issue S1. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>

17. Cunningham, Gary F. et al. Hipertensão gestacional. Cunningham, Gary F. et al. Williams Obstetrics. 24<sup>o</sup> ed. McGraw-Hill Education. 2014. ISBN: 978-0-07-179894-5. p 709-711.
18. Irving LMH. et al. Increasing Maternal Body Mass Index Is Associated with Systemic Inflammation in the Mother and the Activation of Distinct Placental Inflammatory Pathways. *Biology of Reproduction*. Vol90, Issue6. 2014. 129, 1–9, Disponível em: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.116186>
19. Spradley, FT et al. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. V309, 11. 2015. Disponível em: doi:10.1152/ajpregu.00178.2015
20. Magee LA, et al. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014; 4(2):105-45. Review. Disponível em: doi: 10.1016/j.preghy.2014.01.003
21. Soares VMN. et al. Mortalidade materna por pré-eclâmpsia/eclâmpsia em um estado do Sul do Brasil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009001100007>.
22. IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo demográfico 2010. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/rj/teresopolis.html>. Acesso em 13/08/2020.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas*. 5<sup>o</sup> ed. Brasília. Editora do Ministério da Saúde. 2010. 302p (Série A Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1767-0.
24. Duley, L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 33(3), 130–137. 2009. Disponível em: doi:10.1053/j.semperi.2009.02.01
25. Lima JP, et al. Socioeconomic and clinical profile of pregnant women with Gestational Hypertension Syndrome. *Rev Rene*. 2018. 19:e3455. Disponível em: dx.doi.org/10.15253/2175-6783.2018193455
26. Monteiro ALS, Soares MC, Maciel PC, Nascimento DJ. Avaliação epidemiológica de gestantes hipertensas crônicas da maternidade HC-UFPR. *Rev Med UFPR*. 2017. 4(1):17-22. Disponível em: dx.doi.org/10.5380/rmu.v1i1
27. Rolnik DL. et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia [published correction appears in *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Dec;50(6):807]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017. 50(4):492-495. Disponível em: doi:10.1002/uog.18816
28. Dutra G. et al. Assistência pré-natal e síndromes hipertensivas da gestação: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia*. 2018. 40(8):471-476. Disponível em: doi.org/10.1055/s-0038-1660526.

# INSÔNIA E A QUALIDADE DE VIDA DO HOMEM MODERNO

## INSOMNIA AND THE QUALITY OF LIFE OF MODERN MEN

Vania do N. Ximenes<sup>1</sup> Marcos J. R. Argolo<sup>2</sup>

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

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

### RESUMO

**Introdução:** A insônia é um distúrbio do sono que potencialmente compromete a qualidade de vida do homem bem como a sua capacidade laborativa revelando-se um dos maiores problemas de nossa sociedade tendo-se em vista o exigente mercado de trabalho. **Objetivos:** Discutir os impactos, avaliar as consequências da insônia e apresentar propostas para a amenização do quadro. **Métodos:** O estudo consiste em revisão bibliográfica da literatura sendo consultados estudos específicos sobre o tema bem como na base de dados dos bancos eletrônicos SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar, Cochrane e PubEMed (US National Library of Medicine). **Resultados:** A insônia é uma patologia que pode ser conceituada como queixa subjetiva de sono inadequado ou insuficiente. Tal doença revela-se comprometedora da saúde física e psíquica acarretando reflexos na vida cotidiana do indivíduo, em especial, sobre sua capacidade laboral. Como tal, deve ser tratada de forma multifatorial, devendo o profissional médico dispensar todo o cuidado no tratamento dessa patologia alicerçando-se na observação clínica com ênfase na história do paciente. O tratamento, por sua vez, pode ser realizado de forma farmacológica ou não farmacológica. Contudo, a forma farmacológica deve ser a última forma de ataque à doença. **Conclusões:** A insônia provoca impactos negativos sobre a qualidade de vida do homem moderno. Assim, necessário combater os comportamentos que militam contra o sono reparador a fim de evitá-los devendo a prescrição medicamentosa ser adotada apenas após a eliminação dos fatores prejudiciais comportamentais.

**Descritores:** *insônia, qualidade de vida e modernidade.*

### ABSTRACT

**Introduction:** Insomnia is a sleep disorder that potentially compromises the quality of life of man as well as his ability to work, revealing itself to be one of the biggest problems of our society, considering the demanding job market. **Objectives:** To discuss the impacts, evaluate the consequences of insomnia and present proposals for the



mitigation of this condition. **Methods:** The study consists of a bibliographic review of literature, consulting specific studies on the subject and the databases SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Google Scholar, Cochrane and PubEMed (US National Library of Medicine). **Results:** Insomnia is a pathology that can be conceptualized as a subjective complaint of inadequate or insufficient sleep. This disease compromises physical and mental health and affects the individual's daily life, especially their ability to work. As such, it must be treated in a multifactorial way, and the medical professional must be careful in the treatment of this pathology, based on clinical observation with emphasis on the patient's history. The treatment, in turn, can be pharmacological or non-pharmacological. However, the pharmacological form should be the last form of attack against the disease. **Conclusions:** Insomnia causes negative impacts on the quality of life of modern man. Thus, it is necessary to fight the behaviors that militate against restful sleep in order to avoid them, and medication should be prescribed only after the elimination of harmful behavioral factors.

**Keywords:** *insomnia, of quality of life and modernity*

## INTRODUÇÃO

Desde os tempos bíblicos o sono tranquilo é reconhecido como recompensa divina ao justo.<sup>1</sup> Contudo, no tempo presente, o homem tem se distanciado desta merecida recompensa. Assim, pode-se afirmar que a insônia é um distúrbio do sono que vem ganhando proporções significativas na sociedade moderna em vistas de suas características peculiares. Tal afirmação, por si só, corrobora a necessidade de avanço nos estudos desta patologia. Vale dizer que este distúrbio pode ser notado, seja na dificuldade na indução ao sono seja na sua manutenção.<sup>2</sup> Cabe ressaltar que a insônia revela-se patologia comprometedora da saúde física e psíquica ocasionando reflexos na vida cotidiana do indivíduo, potencialmente, portanto, degradadora da capacidade laboral do homem.<sup>2,3,4</sup> Por este motivo, é considerada enfermidade de cunho multifatorial atraindo, de forma especial, a atenção do médico ao seu cuidado.<sup>2,3</sup> Por sua vez, o resultado de uma noite mal dormida pode ser identificado no alto nível de estresse do homem, na dificuldade de relacionamento familiar e laboral, refletindo na busca por fármacos na solução do problema.<sup>4,5</sup> Nesse sentido, deve o profissional médico atentar à necessidade de orientação do paciente na busca da “higienização” do ambiente para o sono e não unicamente a indicação de medicamento controlado de forma especial.<sup>4,6,7</sup> Assim, como não se pode, em pleno século XXI, ausentar-se do exigente mercado de

trabalho e abdicar-se de uma vida alheia ao estresse cotidiano, forçoso reconhecer que a insônia deve ser considerada como um dos maiores problemas da sociedade atual o que desperta o necessário cuidado ao seu tratamento.

## OBJETIVOS

**Objetivo primário:** Discutir os impactos e avaliar as consequências da insônia sobre a vida do homem moderno.

**Objetivos secundários:** Analisar as características presentes da vida moderna que influenciam a qualidade do sono; estudar o ciclo do sono e a farmacologia utilizada no controle da insônia; avaliar os malefícios provocados por uma noite mal dormida; apresentar propostas objetivando a amenização do quadro.

## MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica de literatura sobre o tema, sendo realizada pesquisa nas cinco obras adquiridas especialmente para o presente trabalho bem como nos bancos eletrônicos SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar, Cochrane e PubEMed (US National Library of Medicine), utilizando as seguintes palavras-chaves em diferentes combinações: insônia, qualidade de vida, modernidade.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

Nas sociedades primitivas o trabalho se resumia, em muito, ao labor com a terra e com os animais sendo o primeiro ofício registrado pela narrativa bíblica, o de lavrar a terra<sup>1</sup>. Dessa forma, as incertezas quanto ao sustento do homem derivavam de ordem natural (sol, chuva, tempestade, etc.). Além disso, as pragas, sem muito combate pelo desconhecimento, à época, de suas causas, dizimavam as criações.

Estas eram, basicamente, as intempéries que preocupavam o homem no tocante ao seu sustento, seu trabalho, as causas naturais. Com o passar do tempo, as profissões se diversificaram e, agora, a fadiga não é apenas física, mas também, mental.

Nesse ponto, vale registrar que a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu saúde como um estado de completo bem-estar físico, mental e social, não sendo suficiente para a sua caracterização a simples ausência de doença ou enfermidade.<sup>9</sup>

Como se nota, saúde não significa, única e simplesmente, ausência de doença ou enfermidade, mas sim um estado completo de bem-estar. Desde a definição da OMS já se passaram mais de seis décadas permanecendo tal definição atual em seus termos na medida que reconhece saúde como algo muito maior do que ausência da doença. Já

naquele tempo havia preocupação com o bem estar mental do homem. É nessa linha que, em contraponto ao trabalho cada vez mais exigente, repita-se, a necessidade de descanso se impõe.

É que as forças do homem carecem de reposição para o novo dia e para alcançar este refrigério foi estabelecido um estado fisiológico, identificado de forma periódica, notabilizado pela interrupção [de característica transitória e reversível do estado de sentinela], pela distensão muscular natural, pela diminuição da atividade sensitivo-cerebral, momento em que o organismo se refaz da fadiga de seu cansativo dia de trabalho.<sup>2,3,10,11</sup> A este estado fisiológico denominamos sono.<sup>2,3,10,11</sup>

Inicialmente, cumpre esclarecer que o sono normal, ou simplesmente o ato de dormir bem, envolve três aspectos: quantidade, qualidade e ritmo.<sup>9,10</sup> O primeiro é o tempo total de sono adequado para cada indivíduo. Sendo relacionado a cada um, de forma particular, pode-se afirmar que a porção de sono varia de pessoa a pessoa, não havendo um tempo mínimo de sono pré-fixado sem que seja avaliada a particularidade bem como a necessidade de cada pessoa.<sup>10,11</sup>

Acerca do segundo (a qualidade), imprescindível elucidar que o sono é constituído de vários estágios os quais provocam influência sobre o estado de consciência do indivíduo. Vale frisar que os ditos estágios ocorrem em ciclos que se multiplicam durante a noite de sono.<sup>2,3,10</sup>

Nunca é demais lembrar que o sono, na raça humana, é costumeiramente dividido em duas fases principais, a saber: sono de movimento dos olhos rápido (conhecido pela sigla REM) e o sono não-REM.<sup>3,10,11</sup> Por sua vez, este último pode ser subdividido, de forma pedagógica, em quatro fases, ou melhor, quatro estágios, a saber: estágios 1, 2, 3 e 4. Os dois últimos, de forma conjunta, são conhecidos como sono delta. Tais etapas seguem uma sequência havendo preponderância do sono delta ao longo da primeira metade da noite e episódios mais extensos e frequentes de sono REM durante a terça parte final da noite.<sup>10</sup>

Importa mencionar que, em fases somadas e com duração aproximada de 90 minutos, o sono evolui em ciclos não-REM e REM. Vale ressaltar que, no curso destes ciclos, há registros de eventos fisiológicos específicos, dentre os quais podemos indicar a liberação do hormônio do crescimento (GH) - no decorrer do sono delta -, em paralelo se constata uma atividade restrita do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Já o fluxo do fator de liberação da corticotrofina (CRF), o cortisol ou corticosterona (CORT), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a noradrenalina (NA) e a adrenalina relacionam-

se, identicamente, com o ciclo sono-vigília, contudo, a última, é essencialmente ditada pelo ritmo circadiano. Nesse panorama, observa-se que o auge da atividade do eixo HPA bem como do sistema nervoso autônomo simpático desenrola-se em pouco tempo antes do período ativo, e o momento de menor atividade, a seu passo, é identificado pouco antes do sono.<sup>10</sup>

Por sua vez, o ritmo circadiano diz respeito às variações entre vigília e sono [outra característica individual]. Em maior número, a população dorme por volta das 23h e acorda próximo às 7h.<sup>11</sup>

Em apertada síntese, podemos nos utilizar das palavras de Ana Lucia Cavani Jorge para definir o ato de dormir. Segundo a psicanalista, dormir significa cessar o controle do que se passa em volta e sobre as pessoas que na intimidade nos cercam.<sup>2</sup>

Segundo Reimão<sup>3</sup>, na definição do paciente, insônia é a queixa subjetiva de sono inadequado ou insuficiente. Logo, não há como desvincular a sintomatologia da pessoa em seu aspecto único e singular.<sup>12</sup>

Em que pese tratar-se de queixa pautada na subjetividade, alguns pontos adquiriram consenso e merecem análise quanto à conceituação da insônia. São eles: A grande variabilidade de tempo necessário à satisfação do indivíduo em relação a sua noite de sono; A sua percepção quanto à insuficiência do sono e as consequências diurnas da noite mal dormida.<sup>12</sup>

Alicerçado em tais pressupostos, pode-se afirmar que a insônia é um transtorno caracterizado pela dificuldade na inicialização ou manutenção do sono. Também, pode a insônia ser representada pela insatisfação com sua qualidade. Assim sendo, acarreta esta insatisfação sintomas diurnos, sejam físicos e/ou emocionais, com consequências no desempenho das funções sociais e cognitivas, em especial, na atividade laboral.<sup>2</sup>

No que diz respeito ao tempo de sua duração, é possível categorizar a insônia em: transitória (algumas noites), de curta duração (inferior a três semanas) e crônica (mais de três semanas)<sup>11</sup>. Vale frisar que as duas primeiras, com maior frequência, estão associadas a eventos adversos no cotidiano do paciente bem como ao estresse. Por sua vez, a insônia crônica, associa-se a possível transtorno de ordem psiquiátrica, em especial, a ansiedade.<sup>2</sup>

Não se pode esquecer que a insônia crônica pode sofrer influência dos fatores caracterizadores das insônias transitória e de curta duração como no caso de um indivíduo acometido de ansiedade que se encontra submetido a situação de estresse em sua vida pessoal. Nessa linha, imperioso admitir que os fatores relacionados ao ambiente

(relacionamento familiar, escolar, laboral, etc.) podem potencializar a intensidade dessa patologia que apenas cresce alicerçada nos modos de vida da sociedade moderna.

É nesse panorama que emerge a preocupação com a necessidade de tratamento da insônia com intuito de conceder melhora à qualidade de vida das pessoas e até mesmo aos seus resultados obtidos no campo profissional.

Acerca das consequências dos distúrbios de sono, estas se subdividem em, pelo menos, três níveis subsequentes que mitigam a qualidade de vida da pessoa acometida. No primeiro nível, identificamos as variáveis proximais ou biológicas as quais trazem consequências imediatas ao organismo. Dentre estas consequências, pode-se indicar as alterações fisiológicas como falhas de memória, fadiga, cansaço, privação da atenção, dificuldade de concentração, hipersensibilidade a estímulos sonoros e visuais, taquicardia e alteração do humor.<sup>2,3,4</sup>

Já no segundo nível, encontram-se as variáveis funcionais (também nominadas mediais), acessórias às consequências proximais, notadas a médio prazo. Estas, por suas características, têm implicações nas atividades cotidianas, revelando-se primeira fragmentação dos problemas com o sono, abarcando aumento da possibilidade de afastamento e acidentes ligados ao exercício laboral.<sup>4</sup>

A seu turno, no terceiro nível, localizam-se as variáveis distais ou extensivas as quais são registradas não a curto prazo, revelando-se como um novo fracionamento dos distúrbios acometidos ao insone. Essas combinantes de terceiro nível compreendem reflexos sobre toda a vida com importância em diversos aspectos como a perda do emprego, potencialização dos problemas de saúde, sequelas de acidentes e até mesmo rompimento relacionais.<sup>4</sup>

Em relação à frequência das consequências assim como das comorbidades da insônia dependem estas, primordialmente, do tempo de duração da patologia, do transtorno ou enfermidades associadas bem como do subtipo diagnosticado. Em linha geral, nas insônias consideradas crônicas, sintomas intelectivos e alteração secundária do humor são observados, contudo, habitualmente não preenchem os preceitos para depressão maior (DSM-IV). Agressividade, irritação, fadiga, queixas de memória, alteração da concentração e redução da performance são comuns. Vale acentuar que não se demonstrou, de forma clara, que esses déficits cognitivos possam ser totalmente revertidos após tratamento.<sup>13,14</sup>

Não se pode ignorar que o descontentamento mundial com o sono, a sonolência diurna e o estafamento conduzem à necessária simultaneidade de um diagnóstico clínico

ou mesmo psiquiátrico. Há de se registrar, com profundo lamento, a narrativa que insones apresentam maior tendência ao uso/abuso de drogas [aqui incluindo-se as lícitas bem como as ilícitas]. Por certo, o consumo de álcool com objetivo de fomento ao sono é mais popular nesses indivíduos. Todavia, também foi identificado, em estudos controlados, que pacientes com insônia primária buscaram, na terapia, a melhora dos sintomas, e, pelo menos a curto prazo, não revelaram comportamento de escalonamento de dose ou mesmo abuso. Mencionar importa que, na literatura, não está bem estabelecida a majoração do risco de mortalidade, em que pesem alguns estudos apontarem esses dados. Contudo, a insônia e sua inafastável e consequente fadiga aumentam, de forma significativa, o risco de acidentes de trabalho, bem como domésticos ou de trânsito.<sup>13,14</sup>

Como se nota, as consequências dos distúrbios do sono estão vigorosamente ligadas à qualidade de vida daqueles que sofrem desse mal.<sup>2,3,4,11</sup> Cabe destacar que a conceituação de qualidade de vida, sugerida pela Organização Mundial de Saúde, abarca domínios não exclusivos da saúde física, mas também das relações sociais, atributos ambientais bem como de componentes espirituais e psicológicos.<sup>9</sup> Nessa linha, a qualidade do sono e a qualidade de vida estão ligados de forma indissociável. A exemplo, o desemprego, especialmente em tempos de pandemia, é fator que milita contra a qualidade de vida podendo afetar, por linha oblíqua, a qualidade do sono de um indivíduo eis que a preocupação revelada nessa situação expande a latência do sono e multiplica os despertares noturnos. Em contrapartida, como uma espécie de círculo vicioso, um indivíduo acometido de distúrbio relacionado ao sono seguramente sofrerá consequências na atividade laboral em virtude da má qualidade do sono.<sup>2,3,11,12</sup>

Além do mais, não se pode ignorar que os trabalhadores amargam consequências significativas com as alterações sociais, econômicas e também tecnológicas que, atualmente, o corpo social encara, conferindo novo norte e sentido à atividade laboral. Nessa conjuntura, o profissional da era atual encontra-se inserido em um campo formado por diversas nuances, dentre as quais destacam-se a alta concorrência, competitividade grandemente acirrada e a ascensão da mão de obra terceirizada. Estes fatores acarretam desgastes fisiológicos e cognitivos no corpo humano. Da mesma forma, os trabalhadores, cujas atividades exigem alto grau de desempenho, agilidade de caráter decisório, responsabilidade e necessidade da apresentação de resultados satisfatórios céleres, encontram-se, de forma cada vez mais frequente, renunciando, lamentavelmente, ao gozo do lazer e do descanso que o corpo



e a mente reclamam para se restabelecerem.<sup>5</sup>

Logo, o estresse e as crescentes solicitações de tempo impostas a quase todos os indivíduos, concomitantemente à progressiva modernização da sociedade, transformaram os distúrbios do sono numa condição muito frequente.

Assim, sabe-se que os efeitos para o indivíduo, a família e a comunidade das perturbações do sono incluem aumento da irritabilidade, alterações do humor, diminuição da capacidade de relacionamento social e familiar, aumento da fadiga, diminuição da capacidade de concentração, diminuição da capacidade cognitiva, diminuição do desempenho laboral e acadêmico, aumento do absentismo, aumento do risco de algumas doenças (designadamente o aumento da prevalência e incidência de patologias psiquiátricas), aumento do risco de obesidade, envelhecimento precoce, aumento da sonolência diurna excessiva e diminuição da vigília proporcionando um aumento do risco da ocorrência de evento acidentário com um conseqüente aumento dos gastos com a saúde, tudo resultando numa visível, inconteste e clara diminuição da qualidade de vida.<sup>15</sup>

Quanto à abordagem clínica do paciente com transtorno do sono importa mencionar que as queixas em relação à insônia são constantes na prática clínica. Durante o internato médico em medicina de família e comunidade realizado no município de Teresópolis –RJ, (Programa de Saúde da Família – PSF Beira Linha, no período compreendido entre maio e agosto de 2020) tal afirmação pôde ser comprovada ante o grande número de atendimentos, na rede de atenção básica, cuja queixa principal relacionava-se ao sono. Na ocasião, os relatos baseavam-se em dificuldade em iniciar e/ou manter o sono. Como conseqüências dessa dificuldade, os relatos registraram fadiga, sonolência diurna, ansiedade, irritabilidade, problemas relacionados à concentração, dentre outros.

Vale frisar que o passo inaugural na avaliação de um paciente cujo transtorno esteja relacionado ao sono alicerça-se na análise clínica, com destaque para a história a ser investigada e o exame físico.<sup>6,16</sup> Contudo, tal avaliação deve ser complementada com a pesquisa social do indivíduo (entrevista com familiares, amigos, companheiros de trabalho) na busca da identificação do início dos sintomas – e aqui necessário incluir possíveis fatores psicológicos – e sua gravidade. Além disso, necessário colher informações acerca do consumo de álcool, drogas, cafeínas, energéticos e demais estimulantes, os quais militam contra o sono reparador.

Outro significativo assunto a ser pautado diz respeito ao ciclo sono-vigília. Este

segue uma periodicidade circadiana, sendo variável com a idade, sexo e características individuais. Mais particularmente, a regulamentação complexa de dois processos: homeostático (S) e circadiano (C).<sup>16</sup> Importa dizer que o processo S se refere à liberação de substâncias que promovem o sono. Dentre estas, necessário apontar, de forma especial, a adenosina, substância que cujo acúmulo ocorre após longos períodos de vigília. Dessa forma, ele representa a carga do sono que aumenta durante a vigília e diminui ao passo que o sono ocorre. Por sua vez, o processo C refere-se à variação alternada do estado de vigília e do sono o qual ocorre durante o dia cuja regulação se dá pelo núcleo supraquiasmático, considerado como o marcapasso circadiano. Neste processo é gerado um acoplamento entre as funções endógenas e a variações ambientais diurnas, em especial, a luminosidade, fomentando a vigília durante o dia e favorecendo o sono no período noturno.<sup>16</sup>

Ainda, a secreção do fator de dispensação da corticotrofina (CRF), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o cortisol ou corticosterona (CORT), a noradrenalina (NA) e a adrenalina entrelaçam-se, também, com o circuito sono-vigília. Contudo, ela é basilarmente controlada pelo ritmo circadiano. Nessa diretriz, nota-se que o auge da atividade do eixo HPA e do sistema nervoso autônomo simpático acontece pouco tempo antes da fase ativa (o dia para os seres humanos). Lado outro, o momento de menor atividade é notado pouco antes do sono. Nunca é demais repetir que os hormônios do sono são essenciais ao bom funcionamento do organismo e são muito significativos para a qualidade de vida.<sup>10</sup>

Mister destacar que, no organismo humano, há várias atividades fisiológicas além de padrões de secreção hormonal que expõem um ritmo circadiano. Dentre os primeiros, temos o sono/vigília; dentre os segundos, por sua vez, temos a secreção de cortisol. É sempre bom ter em mente que o "relógio" que regula estas atividades é o núcleo supraquiasmático do hipotálamo, que é motivado pelas alterações de luminosidade (luz/escuridão). Este "relógio biológico" inspira o ritmo do sono e é, a seu termo, por ele influenciado. Também, é ele quem vai dirigir as alterações circadianas na secreção hormonal. Por outro lado, existe uma interação recíproca entre a liberação dos hormônios do eixo HPA e o sono, melhor dizendo, alterações nos padrões hormonais podem mitigar o sono. Em contrapartida, as variações a nível do sono podem acarretar consequências sobre o padrão de secreção hormonal.<sup>17</sup>

Outro ponto que merece lembrança está relacionado ao estresse. Este é considerado como um dos maiores promotores da insônia, ressaltando que os estudos

epidemiológicos descrevem que pacientes (acometidos de insônia primária) responsabilizam o termo inicial da doença a algum acontecimento estressante em seu histórico.<sup>10</sup> Assim, a internalização dos sentimentos, em caráter crônico, pode ocasionar uma ativação psicológica ou fisiológica, conduzindo, como produto, à insônia. Cabe informar que, não raras ocasiões, tal hiperatividade, de origem sentimental, exacerba a vigilância causando impacto negativo sobre o sono, surgindo, assim, um círculo notadamente vicioso onde a dificuldade para dormir se torna o próprio evento estressante.<sup>10</sup>

Como demonstrado, a insônia é um problema crescente em nossa sociedade moderna carecendo de especial cuidado pela Medicina. Assim sendo, em se tratando do distúrbio ligado ao sono, deve o profissional médico adotar a medida mais adequada para o equilíbrio do quadro devendo ser evitada, no primeiro momento, a prescrição medicamentosa.

De forma inquestionável, os profissionais de saúde, principalmente dos cuidados primários, têm um papel fundamental na prevenção dos problemas do sono. Esta prevenção, deve-se basear em medidas não farmacológicas, especificamente em atitudes para uma boa salubridade do sono e não sendo possível essa mudança no padrão do sono de qualidade recorrer ao tratamento farmacológico. Ademais, não se deve esquecer a melhora da higiene do sono e as abordagens cognitivo comportamentais como tratamentos adjuvantes da insônia de qualquer etiologia e como tratamentos de primeira linha da insônia primária. Isso porque essas abordagens podem ser muito efetivas em pacientes com vários tipos de insônia.<sup>7</sup>

Quanto à intervenção necessária, pode esta se dar de forma farmacológica ou não farmacológica ou, ainda, com a associação das duas. Outrossim, é preciso considerar, de plano, que o desenvolvimento tecnológico, identificado nos diversos ramos da ciência, contribui, tanto positivamente quanto negativamente para a qualidade de vida e a qualidade do sono da humanidade. Além disso, dentre os fatores que afetam o sono estão as demandas sociais, o estilo de vida ativo e, em nossa sociedade moderna que substituiu o papel pelas telas, a luz artificial [que alterou as práticas relacionadas aos ciclos sono-vigília/claro-escuro].<sup>4</sup>

Cabe notar que a característica primeira desse transtorno é a existência de práticas que sejam incompatíveis com uma boa qualidade de sono, a exemplo: atividades intensas [físicas ou intelectuais] próximas ao dormir, alimentar-se ou realizar leitura na cama. Logo, partindo da premissa de que um quadro de insônia pode ser

precipitado por um (ou mais) evento estressor, é possível que uma associação negativa entre o sono, o horário para dormir e o ambiente possa se estabelecer.<sup>13,14</sup>

Segundo o consenso brasileiro, uma opção ao tratamento não farmacológico ainda pouco utilizada por falta de treinamento profissional é a terapia cognitivo-comportamental da insônia (TCC-I), que transformou-se no tratamento a ser escolhido para pacientes com transtorno da insônia (TI), tanto isoladamente quanto na forma associada à terapia farmacológica. É de se realçar que a TCC-I apresenta benefícios em relação ao tratamento baseado no fármaco pelo seu baixo risco de efeitos indesejados e uma maior manutenção da melhora do quadro a longo prazo.<sup>13,14</sup>

A TCC-I é uma terapia focal e diretiva, que possui tempo certo e limitado sendo bem estruturada com, aproximadamente, quatro a oito sessões, podendo ser aplicada individualmente ou em grupo. Quanto aos objetivos da TCC-I, estes são claramente definidos sendo explicado ao paciente que ele tem um papel ativo revelando-se verdadeiro corresponsável pelo tratamento proposto. Os instrumentos de avaliação utilizados são o diário do sono, polissonografia e actigrafia.<sup>13,14</sup>

É válido reforçar que as técnicas utilizadas na TCC-I, no qual se refere a higiene do sono, está relacionada a uma intervenção de caráter psicoeducacional. Contudo não seja considerada eficaz como monoterapia, é parte integral da TCC-I. Essa técnica instrui os pacientes a distanciarem-se de fatores (ambientais ou externos) que gerem efeitos adversos e nocivos ao sono (uso de substâncias estimulantes próximas ao deitar, como a ingestão de cafeína, consumo de bebidas alcoólicas, luz excessiva, barulho e temperaturas elevadas no local de dormir)<sup>13,14</sup>

Por outro lado, revelam-se boas práticas deitar-se apenas quando estiver sonolento; utilizar a cama e o quarto unicamente quando for dormir ou para atividade sexual; sair da cama caso não esteja com sono ou quando apresentar dificuldade para retomar o sono; acordar e levantar-se todos os dias no mesmo horário, independentemente do horário que foi dormir e não cochilar durante o dia.<sup>13,14</sup>

Assim, resumem-se as principais técnicas utilizadas na TCC-I, em apertada síntese, em: orientações psicoeducacionais; higiene do sono adequada; controle de estímulo; restrição do tempo de cama e de sono e técnicas de relaxamento.

Logo, forçoso reconhecer que as terapias não farmacológicas são úteis para os problemas de insônia, porém, em alguns casos, serão necessários medicamentos sedativo-hipnóticos de uso limitado para o alívio da falta de sono e melhor resposta as consequências advindas deste mal. No entanto, a interrupção brusca de muitos fármacos

dessa classe pode resultar em insônia de rebote.

Quanto ao tratamento farmacológico, deve-se ter em pauta, primeiramente, as causas da perturbação do sono (situações ambientais e estressantes) e, posteriormente, a utilização dos medicamentos que normalizam a duração, a intensidade e qualidade do sono.<sup>18</sup>

Como premissa básica, o fármaco selecionado deve proporcionar um sono de início bastante rápido (diminuição da latência até o sono) e de duração suficiente, com efeitos de “ressaca” mínimos, como sonolência, disforia e depressão mental ou motora no dia seguinte.<sup>19</sup> Em forma resumida, deve a escolha do medicamento objetivar-se o equilíbrio entre o efeito sedativo necessário no momento de deitar-se e a sedação residual após o despertar. Assim, convém analisar os medicamentos mais utilizados no tratamento da insônia.

A família mais comumente conhecida e adotada é a dos benzodiazepínicos que são fármacos muito utilizados nos transtornos da ansiedade como também da insônia. Estes foram substituídos pelos barbitúricos e meprobamato no tratamento da ansiedade e da insônia por serem componentes farmacológicos considerados de maior segurança e eficácia. Mesmo que os benzodiazepínicos sejam usualmente utilizados, eles não se revelam, necessariamente, a melhor opção contra ansiedade ou insônia. Importa dizer que determinadas medicações antidepressivas que atuam contra a ansiedade, como os que inibem seletivamente a captação de serotonina, são os de primeira escolha para tratar a ansiedade ao passo em que os hipnóticos não pertencentes à família dos benzodiazepínicos assim como os anti-histamínicos são os de escolha contra a insônia.<sup>20</sup>

Segundo Delucia<sup>18</sup>, os benzodiazepínicos diminuem a latência para conciliar o sono reduzindo o número de despertar do paciente. Ainda, o uso de benzodiazepínicos aumenta o total de horas de sono conduzindo a um sono reputado como restaurador. Importa registrar que a sedação diurna é comum com o uso dos benzodiazepínicos, pois apresentam taxas lentas de eliminação como exemplo o lorazepam. Além disso, se os benzodiazepínicos forem usados à noite, pode ocorrer tolerância, podendo levar a aumento da dose pelo paciente para produzir o efeito desejado.<sup>19,20</sup>

No que lhe concerne, os hipnóticos mais recentes, zolpidem, zaleplona e eszopiclona, têm menos tendência do que os benzodiazepínicos a modificar os padrões de sono. Os hipnóticos possuem eficácia semelhante à dos benzodiazepínicos hipnóticos no tratamento dos transtornos do sono.<sup>19,20</sup>

O primeiro deles (zolpidem), trata-se de um dos fármacos hipnóticos mais

prescritos estando disponível em uma formulação de liberação bifásica que proporciona níveis duradouros do fármaco para a manutenção do sono. Já a zaleplona atua rapidamente e, em virtude de sua meia-vida curta, revela-se útil no tratamento de pacientes que acordam cedo no ciclo do sono. Nas doses recomendadas, a zaleplona e a eszopiclona (apesar da meia-vida relativamente longa) parecem causar menos amnésia ou sonolência no dia seguinte do que o zolpidem ou os benzodiazepínicos.<sup>19</sup>

Outro hipnótico é o ramelteona um agonista seletivo dos subtipos de receptores de melatonina MT1 e MT2. Por sua vez, a melatonina diz respeito a hormônio produzido pela glândula pineal que auxilia na preservação do padrão circadiano implícito ao circuito sono-vigília normal. Este hormônio é sugerido para o ataque à insônia notabilizada pela dificuldade de “começar” a dormir (aumento da latência até dormir). Destaque-se que o dito hormônio possui potencial de abuso insignificante não sendo identificada dependência ou comportamento indicativo de abstinência. Por tais motivos, a ramelteona pode ser administrada por longos períodos. Por outro lado, os efeitos adversos são a sonolência, fadiga e tontura. Deve-se sublinhar que a ramelteona pode provocar aumento dos níveis de prolactina.<sup>20</sup>

Ainda sobre a temática dos fármacos, importa sublinhar que alguns anti-histamínicos com ação sedativa, dentre eles a difenidramina e a hidroxizina, revelam-se eficientes no tratamento dos tipos leves de insônia situacional. Porém, possuem efeitos adversos os quais os tornam de menor utilidade que os benzodiazepínicos e os não benzodiazepínicos. É de se mencionar que alguns anti-histamínicos de ação sedativa são comercializados sob diversos rótulos.<sup>20</sup>

Nunca é demais lembrar que o uso de antidepressivos de ação sedativa com forte perfil anti-histamínico ocorre há vários anos. Já a doxepina, um tricíclico antigo com ação antidepressiva e ansiolítica, foi, recentemente, aprovada para o tratamento da insônia desde que ministrada em baixas doses. Sob outra perspectiva, outros antidepressivos, dentre os quais a trazodona, a mirtazapina bem como outros antidepressivos tricíclicos com forte propriedade anti-histamínica são utilizados, extrabula, no tratamento da insônia.<sup>20</sup>

Em suma, a droga a ser indicada, como de primeira escolha, é o hipnótico (a exemplo: zolpidem), os indicados de segunda escolha são os benzodiazepínicos, os antidepressivos, estes últimos quando os sintomas de depressão estão associados à insônia.



## CONCLUSÃO

Inegavelmente, a insônia provoca impactos negativos sobre a qualidade de vida do homem moderno haja vista as particularidades do mercado de trabalho atual (alto grau de exigência, cumprimento de metas, concorrência, etc.). Nesse panorama, imperioso que o profissional médico dispense todo o cuidado no tratamento dessa patologia alicerçando-se na observação clínica - com ênfase na história e no exame físico – bem como na pesquisa social do indivíduo na busca da identificação do início dos sintomas o que será muito útil ao tratamento. Em mesma linha, revela-se necessário colher informações acerca de comportamentos que militam contra o sono reparador a fim de evitá-los devendo a prescrição medicamentosa ocorrer apenas após a eliminação dos fatores prejudiciais comportamentais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bíblia Sagrada: Antigo e o Novo Testamento. Tradução de João Ferreira de Almeida. Revista e atualizada no Brasil. 2. ed. Barueri: Sociedade Bíblica do Brasil; 1993;461.
2. Reimão R, Medicina do Sono. São Paulo: Lemos Editorial; 1999;97-103.
3. Reimão R, Sono: Estudo abrangente. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1996;168-80.
4. Guimarães MRM, Salles S. **Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida.** Tese [Mestrado em Psicologia]. Brasília: Universidade de Brasília, Instituto de Psicologia, Departamento de Psicologia Escolar e do Desenvolvimento; 2007.
5. Prado CEP. Estresse ocupacional: causas e consequências. Rev Bras Med Trab. 2016; 14(3); 285-9.
6. Lima GSM, Macedo P, Gomes MM. Transtornos do sono: atualização (parte 1/2). **Rev Bras Neurol. Jul 2017;53(3): 19-30.**
7. Stahl SM. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014;549-92.
8. Ramos MZ, Tittoni J, Nardi HC. A experiência de afastamento do trabalho por adoecimento vivenciada como processo de ruptura ou continuidade nos modos de viver. Cadernos de psicologia social do trabalho. 2008;11(2): 209-21.
9. Organização Mundial da Saúde. Constituição da Organização Mundial da Saúde. Documentos básicos. Suplemento da 45ª ed. Out 2006. Disponível em: [https://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_sp.pdf](https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf). Acesso em 20 de novembro de 2020.
10. Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. Rev Bras Psiquiatr. Mai 2007; 29 (1). Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151644462007000500007&script=sci\\_artt\\_ext#end](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151644462007000500007&script=sci_artt_ext#end).
11. Junior LRP, Alves RSC, Caixeta EC, Araújo JF, Bacelar A, Poyares D, et al.

- Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
12. Varela MJV, Varela M, Potasz C, Prado LBF, Carvalho LBC, Prado GF. Insônia: doença crônica e sofrimento. *Rev Neurocienc.* 2005;13(4):183-9.
  13. Bacelar A, Pinto LR. Insônia: do diagnóstico ao tratamento: III Consenso Brasileiro de Insônia: 2013/Associação Brasileira do Sono. 1ª ed. São Paulo: Omnifarma; 2013.
  14. Sociedade Brasileira de Sono; I Consenso Brasileiro de Insônia. 2003. Disponível em: <http://jararaca.ufsm.br/websites/lan/download/Consensos/insonia.pdf>. Acesso em 03 de fevereiro de 2021.
  15. Amaral MOP. Epidemiologia da insônia em adolescentes: do diagnóstico de situação à intervenção. Tese [Doutorado em Saúde Pública]. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, Escola Nacional de Saúde Pública; 2013. Disponível em: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/14182/1/RUN%20-%20Tese%20de%20Doutoramento%20-%20Maria%20Odete%20Amaral.pdf>. Acesso em 03 de março de 2021.
  16. Lima GSM, Macedo P, Gomes MM. Transtornos do sono: atualização (parte 2/2). *Rev Bras Neurol.* Mar 2018;54(1): 32-8.
  17. Saraiva EM, Fortunato JMS, Gavina C. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Rev Port de Psicossom.* Jan-Dez 2005;7(1-2):89-100.
  18. DeLucia R. Farmacologia integrada. 4ª ed. Especial. e-book; 2015. Disponível em: <https://www.uc.pt/bcsuc/Documentos/farmacologia>. Acesso em 05 de abril de 2021.
  19. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia Básica e Clínica. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2014:373-88.
  20. Whalen K, Finkel R, Pavanelil TA. Farmacologia Ilustrada. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2016:121-31.

# GASTRECTOMIA VERTICAL OU BYPASS NO OBESO

## VERTICAL GASTRECTOMY OR BYPASS IN THE OBESE

*Thalles S. Ruback<sup>1</sup>; Luís Gustavo de Azevedo<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de graduação em medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

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

### RESUMO

**Introdução:** A obesidade está associada a várias comorbidades graves e a cirurgia bariátrica ganhou popularidade como tratamento de escolha por atingir resultados significativos e consistentes a longo prazo. A maioria dos procedimentos bariátricos comumente realizados são o bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical, mas a superioridade dos efeitos na remissão de doenças e perda de peso entre um procedimento em relação ao outro ainda não é bem descrita. **Objetivo:** Expor as evidências acerca da cirurgia bariátrica em Bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux (LRYGB) e gastrectomia vertical laparoscópica (LSG) na melhora de parâmetros metabólicos e perda de peso em pacientes obesos. **Métodos:** Foi realizada busca na plataforma DeCS e em seguida MEDLINE para levantamento de artigos relacionados ao tema, sendo incluídos ECCR, Revisões Sistemáticas e Meta-Análise como delineamento e aplicados critérios de exclusão sobre os artigos que restaram, sendo eleitos 15 artigos totais. **Resultados:** Na amostra composta por 1021 cirurgias analisadas todas relataram taxas significativas de remissão de DM e doença dislipidêmica não havendo diferença entre os grupos submetidos às duas técnicas cirúrgicas, mas três estudos concluíram que a perda de peso é significativamente maior na LRYGB do que no LSG. **Conclusões:** As taxas de remissão de DM2 e dislipidemia foram semelhantes por LRYGB e LSG durante o acompanhamento, além de haver perda de peso significativa e satisfatória em ambos os métodos. Alguns estudos, porém, apontam maior perda de peso na LRYGB. É necessário a realização de estudos com número amostral maior e de tempo de acompanhamento de mais longo prazo para endossar ainda mais essas descobertas.

**Palavras-chave:** “Cirurgia bariátrica”, “Bypass gástrico em Y-de-Roux”, “Gastrectomia vertical laparoscópica”

### ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is associated with several serious comorbidities and bariatric surgery has gained popularity as the treatment of choice for achieving significant

and consistent long-term results. Most bariatric procedures commonly performed are Roux-en-Y gastric bypass and vertical gastrectomy, but the superiority of the effects on disease remission and weight loss between one procedure over the other is still not well described. **Objective:** To expose the evidence about bariatric surgery in Roux-en-Y laparoscopic gastric bypass (LRYGB) and laparoscopic vertical gastrectomy (LSG) in the improvement of metabolic parameters and weight loss in obese patients. **Methods:** A search was performed on the DeCS platform and then MEDLINE to survey articles related to the topic, including ECCR, Systematic Reviews and Meta-Analysis as design and exclusion criteria applied to the remaining articles, 15 total articles were elected. **Results:** In the sample consisting of 1021 surgeries analyzed, all reported significant rates of DM remission and dyslipidemic disease, with no difference between the groups undergoing the two surgical techniques, but three studies concluded that weight loss is significantly greater in LRYGB than in LSG. **Conclusions:** The rates of DM2 remission and dyslipidemia were similar for LRYGB and LSG during follow-up, although there was significant and satisfactory weight loss in both methods, three studies showed greater weight loss in LRYGB. Studies with a larger sample size and longer-term follow-up time are required to further endorse these findings.

**Keywords:** “Bariatric Surgery”, “Roux-en-Y gastric bypass”, “Laparoscopic sleeve gastrectomy”

## INTRODUÇÃO

Devido ao estilo de vida associado à diminuição dos exercícios físicos e aumento de consumo de alimentos de baixo valor nutricional, cada vez mais pessoas sofrem de obesidade nas últimas décadas. Entre 1980 e 2008, o índice de massa corporal global médio (IMC) estava aumentando em 0,4-0,5 kg/m<sup>2</sup> por década para homens e mulheres na população dos EUA e a incidência de obesos entre adultos chega atualmente a 34,9%.<sup>1</sup> Em todo o mundo a obesidade causa várias doenças, que ameaçam a saúde e qualidade de vida de inúmeras pessoas. Várias estratégias são empregadas de forma usual para perda de peso como aconselhamento ao paciente, acompanhamento psicológico, modificação de estilo de vida incluindo dieta e atividade física além do uso de medicamentos, o que reduz o peso em 5 a 10%.<sup>3,4</sup> No entanto, a perda de peso resultante é de curto prazo, levando ao ganho de peso de recuperação. Hoje em dia, a cirurgia bariátrica é amplamente conhecida por sua eficácia duradoura, sendo estabelecida como tratamento para obesidade como opção terapêutica que resulta em

substancial e durável perda de peso.<sup>2,3</sup>

Bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux (LRYGB) e gastrectomia vertical laparoscópica (LSG) são os procedimentos bariátricos mais populares realizados nos Estados Unidos.<sup>3</sup> A origem do LRYGB pode ser rastreada até cerca de 50 anos atrás. Como o LRYGB tem excelente eficácia no alívio de complicações da obesidade, incluindo diabetes tipo 2 (DM2), é conhecida como a cirurgia padrão ouro para pacientes obesos. No entanto, a absorção prejudicada de micronutrientes é mais comum após sua realização, e alguns estudos mostraram que os pacientes tratados com LRYGB eram mais propensos a ter deficiência de vitamina B12 após a cirurgia do que os pacientes tratados com LSG.<sup>5</sup>

Entretanto, nos últimos anos a LSG experimentou um rápido aumento em popularidade devido à sua eficácia em alcançar perdas de peso, remissão de comorbidades, procedimento técnico cirúrgico menos intensivo e crença de que causaria menos complicações, obtendo em 2016 o maior número de técnica cirúrgica adotada entre as cirurgias bariátricas, representando mais de 50% das operações quando comparada a 30% de LRYGB realizadas nesse ano.<sup>6</sup> Apesar disso, a eficácia a longo prazo para perda de peso e resolução de comorbidades não foram suficientemente comparadas entre as técnicas cirúrgicas.<sup>3</sup>

## **OBJETIVO**

Expor as evidências científicas acerca da influência da cirurgia bariátrica em Bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux (LRYGB) e gastrectomia vertical laparoscópica (LSG) na melhora de parâmetros metabólicos e perda de peso.

## **MÉTODOS**

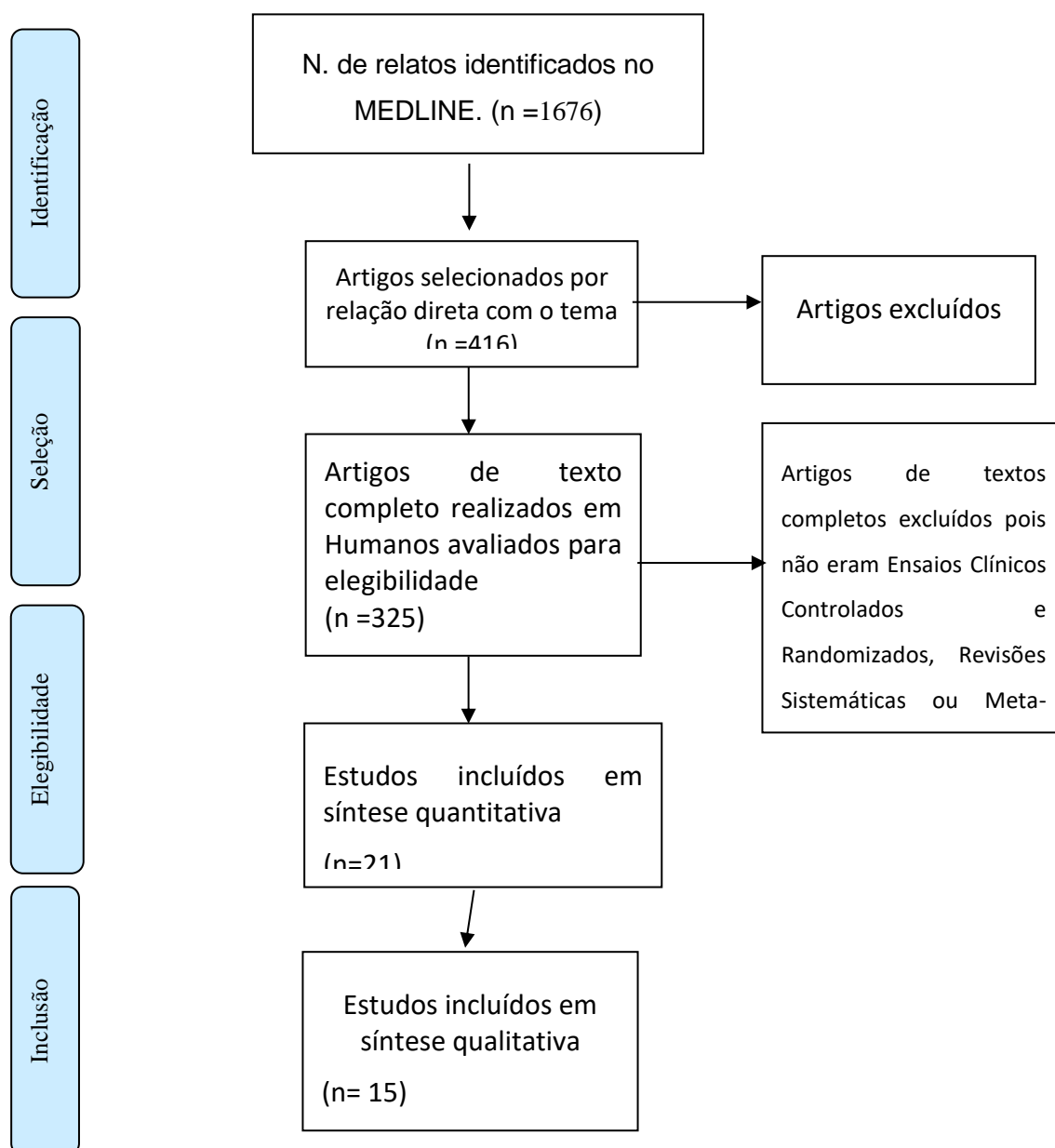
Foram incluídos nessa revisão, estudos publicados originalmente na língua inglesa na base de dados MEDLINE (National Library of Medicine) entre o intervalo dos anos 2015 a 2021. Para pesquisa dos artigos científicos foi realizada uma consulta na plataforma DeCS para buscar os descritores em saúde e encontrar suas possíveis variáveis, sendo empregadas na seguinte frase de pesquisa: ("Sleeve Gastrectomy" OR "laparoscopic sleeve gastrectomy") AND ("Roux-en-Y Gastric Bypass" OR "Gastric Bypass") AND ("Weight Loss" OR "Weight Losses" OR "Weight Reductions". No primeiro momento foram encontrados 1676 artigos.

Com o objetivo de selecionar os artigos de maior evidência científica, foram selecionados os seguintes filtros para delineamento de estudo: ensaios clínicos

controlados e randomizados (ECCR), Revisões Sistemáticas e Meta-Analysis sendo excluídos 1615 artigos. Para melhor análise acerca do tema do trabalho foram selecionados artigos diretamente relacionados ao título, com exclusão de mais 21 artigos. Além disso, foram selecionados mais os seguintes filtros: “10 years”, “English” e “Humans” obtendo a partir dessa seleção 33 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 estudados para identificar os que atendiam aos critérios de inclusão, restando 15 artigos para produção dessa revisão. O fluxograma de seleção de artigos pode ser analisado na Figura 01.

**Figura 01:** Fluxograma do processo de seleção dos estudos.





## RESULTADOS

Ensaio clínico controlado e randomizado foram analisados buscando encontrar os resultados de mudanças no perfil metabólico dos pacientes quando submetidos a cirurgia por Bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux (LRYGB) e gastrectomia vertical laparoscópica (LSG). Foram encontrados um total de 33 ECCR, dos quais seis utilizavam ferramentas de avaliação semelhantes, com o tempo de follow-up bem definido, sendo escolhidos para levantamento dos resultados obtidos para comparação entre as técnicas cirúrgicas.

Um dos estudos prospectivos foi realizado em quatro centros bariátricos na Suíça, incluindo 217 pacientes que foram randomizados para realização de gastrectomia vertical (107 pacientes) e derivação gástrica em Y de Roux (110 pacientes) com um período de acompanhamento de 5 anos. Foram analisados como desfechos perda de peso, expressa como porcentagem de perda do índice de massa corporal (IMC) em excesso (EWE), mudanças nas comorbidades e eventos adversos. A perda de IMC em excesso não foi significativamente diferente em 5 anos: para gastrectomia vertical, 61,1%, vs desvio gástrico em Y de Roux 68,3%. A remissão do refluxo gástrico foi observada mais frequentemente após o bypass gástrico em Y-de-Roux (60,4%) do que após a gastrectomia vertical (25,0%). O número de pacientes com reoperações ou intervenções foi de 16/101 (15,8%) após a gastrectomia vertical e 23/104 (22,1%) após o bypass gástrico em Y de Roux.<sup>7</sup>

Outro ensaio clínico randomizado incluiu 240 pacientes adultos com obesidade para realização de gastrectomia vertical laparoscópica (n = 121) e bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux (n = 119). Entre 240 pacientes randomizados a porcentagem média estimada de perda de peso em excesso em 5 anos foi de 49% após a gastrectomia vertical e 57% após o bypass gástrico. A remissão completa ou parcial do diabetes tipo 2 foi observada em 37% (n = 15/41) após a gastrectomia vertical e em 45% (n = 18/40) após o bypass gástrico. A medicação para dislipidemia foi interrompida em 47% (n = 14/30) após a gastrectomia vertical e 60% (n = 24/40) após o bypass gástrico e para hipertensão em 29% (n = 20/68) e 51% (n = 37/73), respectivamente. Aos 5 anos de acompanhamento, a taxa de morbidade geral foi de 19% (n = 23) para gastrectomia vertical e 26% (n = 31) para bypass gástrico. Embora o bypass gástrico em comparação com a gastrectomia vertical tenha sido associado a uma maior perda percentual de excesso de peso em 5 anos, a diferença não foi estatisticamente significativa, assim como para remissão das comorbidades.<sup>8</sup>

Com o mesmo intuito de comparação entre os efeitos a longo prazo de dois procedimentos bariátricos, 64 pacientes completaram acompanhamento de três anos após procedimento em um estudo realizado na China. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber gastrectomia vertical laparoscópica ou procedimento de bypass gástrico em Y de Roux, 27 pacientes para o primeiro procedimento e 28 para o segundo foram randomizados. O grupo LRYGB teve perda de peso significativamente maior do que o grupo LSG (porcentagem da perda total de peso de 31,0% vs. 27,1% e mudança no IMC de 11,0 vs. 9,1 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente). De todos os pacientes, 22 (78,6%) no grupo LSG e 23 pacientes (85,2%) no grupo LRYGB alcançaram remissão completa do diabetes mellitus com HbA1c <6,0% sem tomar medicamentos para diabetes. No follow-up analisado a LSG teve efeitos positivos semelhantes sobre diabetes e dislipidemia em comparação com LRYGB nos pacientes com DM. LSG e LRYGB foram eficazes na redução de peso e remissão do DM2, entretanto o LRYGB teve efeitos significativamente melhores na alteração do IMC quando comparado com LSG. No entanto, acompanhamentos de longo prazo e estudos de amostra maiores são necessários para confirmar esses resultados.<sup>9</sup>

Já em outro estudo conduzido com 109 pacientes, 54 designados para bypass gástrico e 55 para gastrectomia vertical com acompanhamento de um ano, a perda de peso corporal e a perda de massa gorda foi significativamente maior no grupo de bypass gástrico do que na gastrectomia vertical. A perda de peso corporal foi de 29% no primeiro grupo em comparação com 23% no segundo grupo. As taxas de remissão do diabetes foram maiores no grupo de bypass gástrico do que no grupo de gastrectomia vertical. Dessa forma, o estudo concluiu que o bypass gástrico foi considerado superior à gastrectomia vertical para remissão do diabetes tipo 2 e para perda de peso em 1 ano após a cirurgia, mas os dois procedimentos tiveram um efeito benéfico semelhante na função das células  $\beta$ .<sup>10</sup>

Em outro ensaio clínico prospectivo 114 pacientes foram randomizados, 58 realizaram gastrectomia vertical laparoscópica e 56 gastrectomias com o bypass gástrico em Y de Roux. A média de perda de peso total em 1 ano foi maior após LRYGB do que LSG: 32,2 ± 7,7 vs 27,1 ± 7,5%, respectivamente. Já os níveis médios de HbA1c foram significativamente mais baixos em ambos os grupos em comparação com a linha de base pré-cirúrgica, com uma grande e rápida melhora nos três primeiros meses, havendo uma redução na necessidade de medicamentos para diabetes em ambos os grupos após o primeiro ano. Em 1 ano, o estudo demonstrou que LRYGB e LSG são semelhantes em

alcançar a remissão do diabetes e melhora psicossocial, apesar de uma perda de peso significativamente maior e melhorias no perfil de lipídios após LRYGB, o estudo afirma necessidade de continuidade do acompanhamento dos pacientes para uma análise mais aprofundada de resultados em cinco anos.<sup>11</sup>

No último ensaio clínico analisado, foi realizado uma comparação de resultados atingidos após três anos da realização de 91 LRYGB e 186 LSG. A perda de peso entre as duas técnicas cirúrgicas não obtivera diferenças significativas, no caso do LSG (82,2%) em relação ao LRYGB (82,1%); enquanto as taxas de complicações maiores foram significativamente maiores em LRYGB (15,4%) vs. LSG (5,4%). Entre as possíveis complicações encontradas, apenas doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) aumentou no grupo LSG e diminuiu no grupo LRYGB. O estudo concluiu que não existe superioridade entre as técnicas cirúrgicas em relação a perda de peso e quanto ao perfil de remissão de DM2 também não foi encontrada diferença, em ambos os grupos; 22 pacientes entre o grupo RYGB apresentavam DM2 antes da cirurgia e após a cirurgia apenas 8 continuaram, já no grupo LSG 41 pacientes tinham a doença e depois de um ano de cirurgia 23 pacientes tiveram remissão.<sup>12</sup>

**Tabela 01:** Resultados metabólicos

ESTUDO	FOLLOW UP	LSG	PESO	DISLIPDEMIA	DM2	LRYGB	PESO	DISLIPDEMIA	DM2
Petrel R, et al.; 2018 <sup>7</sup>	5 anos	N = 107	IMC inicial:43,6 Final:32,5 EWE:64,1%	REMISSÃO: 68/39 (42,6%)	REMISSÃO 16/26 (61,5%)	N = 104	IMC inicial:44,5 Final:31,6 EWE:68,3%	REMISSÃO 33/53 (62,3%)	REMISSÃO 19/28 (67,9%)
Salminen P, et al. 2018 <sup>8</sup>	5 anos	121	IMC inicial:45,5 Final:36,5 EWE 49%	REMISSÃO 14/39 (47%)	REMISSÃO: 15/41 (37%)	119	IMC inicial:46,4 Final:35,4 EWE: 57%	REMISSÃO 24/45 (60%)	REMISSÃO 18/40 (45%)
Yang J, et al. 2015 <sup>9</sup>	3 anos	32	IMC inicial:31,8 Final:22,8 EWE: 81,9%	REMISSÃO 18/21 (85%)	REMISSÃO 22/31 (78,6%)	32	IMC inicial:32,3 Final:22,0 EWE: 92,3%	REMISSÃO 17/18 (94%)	REMISSÃO 23/30 (85,2%)
Hofso D, et al. 2019 <sup>10</sup>	1 ano	54	IMC inicial:42	-	REMISSÃO:	53	IMC	-	REMISSÃO

			Final:32		26/50 (52%)		Inicial: 42,4 Final: 30,3		40/46 (86,9%)
Murphy R, et al.; 2017 <sup>11</sup>	1 ano	58	IMC Inicial: 41,9 Final: 30,4	REMISSÃO: 30/35 (85,7%)	REMISSÃO 27/34 (79%)	56	IMC Inicial: 42,2 Final: 28,6	REMISSÃO 20/29 (68%)	REMISSÃO 20/26 (76%)
Catheline JM, et al.; 2019 <sup>12</sup>	3 anos	186	IMC Inicial:45,1 Final:30,8 EWE :73,2	REMISSÃO: 47/61 (77%)	REMISSÃO 23/41 (56%)	91	IMC Inicial:45,5 Final: 29,8 EWE: 78,3	REMISSÃO 26/31 (83%)	REMISSÃO 14/22 (63%)

\*EWE: perda percentual de excesso de IMC =  $(100 \times [\text{IMC basal} - \text{IMC de acompanhamento}] / [\text{IMC basal} - 25])$

Fonte: Ruback, T.S.

## DISCUSSÃO

A obesidade, como um grande problema de saúde, está associada a várias comorbidades, incluindo diabetes mellitus (DM), hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares e câncer, e a cirurgia bariátrica ganhou popularidade como tratamento de escolha nos casos mais severos.<sup>13,14</sup> Atualmente, a maioria dos procedimentos bariátricos comumente realizados são o by-pass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical. Dentre esses procedimentos a LRYGB fornece excelente perda de peso sustentada a longo prazo e elevadas taxas de remissão de doenças coexistentes, sendo hoje vista como tratamento cirúrgico padrão ouro. No entanto é uma cirurgia tecnicamente difícil e que possui uma curva de aprendizado larga entre os cirurgiões, além de possuir um maior risco de desencadear deficiência de vitaminas posteriormente.<sup>13,15</sup> Entretanto, o número de LSG realizadas tem crescido e sendo progressivamente mais adotada como terapêutica para perda substancial de peso a longo prazo e remissão de DM, devido a sua maior facilidade de execução e a associação a menor má absorção de nutrientes quando comparada a outra técnica cirúrgica.<sup>13</sup>

Vários estudos focam suas pesquisas na busca da superioridade dos efeitos na remissão de doenças e perda de peso entre um procedimento em relação ao outro, entretanto no levantamento dos sete ensaios clínicos analisados todos relataram que quanto a remissão de DM e doença dislipidêmica não há diferença significativa entre os

grupos submetidos as duas técnicas cirúrgicas,<sup>7-12</sup>, mas três estudos concluíram que a perda de peso é significativamente maior na LRYGB do que no SG.<sup>9-11</sup>

Os mecanismos de resolução de DM2 por LRYGB e LSG são desconhecidos e postulou-se que as mudanças nas secreções hormonais gastrointestinais após LRYGB são responsáveis pela resolução do DM2, uma vez que o duodeno e o jejuno superior são contornados para a entrega direta de nutrientes ao intestino médio. Em contraste, a perda de peso induzida por LSG é mediada por um mecanismo principalmente restritivo que leva à resolução simultânea do DM2.<sup>4,11</sup> A literatura tem relatado uma taxa de resolução de DM2 de 81,2% por LRYGB e 80,9% por LSG. No entanto, a seleção do procedimento de perda de peso é influenciada por uma série de fatores. Algumas vezes a escolha do procedimento da cirurgia bariátrica é principalmente direcionada pelos objetivos da terapia (perda de peso ou controle glicêmico), refluxo gastroesofágico associado, deficiências nutricionais ou preferências do paciente e experiência do cirurgião. Geralmente, o LRYGB é recomendado para pacientes com DM2 refratário de longa data com peptídeos C séricos baixos, e o LSG para outros pacientes com obesidade mórbida. Mas curiosamente, a maioria dos pacientes prefere LSG ao invés de LRYGB para a perda de peso e resolução de distúrbios metabólicos associados.<sup>4</sup>

Há estudos que apontam mecanismo de remissão do DM2 pelos hormônios glucagon e insulina e que encontraram resultados semelhantes nas LRYGB e LSG.<sup>2,4</sup> O glucagon peptídeo (GLP-1) e polipeptídeo YY (PYY) aparentam ser os principais responsáveis pela homeostase glicêmica no acompanhamento pós-operatório. Embora os mecanismos exatos subjacentes à essa melhor homeostase da glicose após LSG seja incerto, uma queda nos níveis de grelina e mudanças inesperadas nos níveis séricos dos hormônios intestinais distais (GLP-1, GLP-2 e PYY) são considerados como tendo algum papel. Além disso, a resistência à insulina é diminuída e os níveis das incretinas encontram-se substancialmente elevados. Por outro lado, uma vez que LRYGB ignora o intestino proximal, uma série de alterações neuro-hormonais resultam, particularmente baixa resistência à insulina, bem como alterações na grelina, GLP-1, GLP-2 e nível PYY. Ainda há a constatação de que os níveis de colecistocinina sérica pós-prandial aumentaram menos no LRYGB do que no grupo LSG indicando que contornar o intestino anterior não seria a única razão subjacente para a melhora da homeostase da glicose.<sup>2</sup>

Grande desafio no tratamento da obesidade e suas comorbidades giram em torno da etiologia que conduz a reincidência de peso para ambos os procedimentos, que é considerada multifatorial. Alterações anatômicas como um aumento da bolsa gástrica

e diâmetro da jejunostomia pode ocorrer, em ambos os procedimentos levando a redução da restrição alimentar. Além disso, o desenvolvimento de fístulas gastrogástricas também foram descritas após LRYGB, o que pode prejudicar ainda mais o efeito de restrição de volume. O bypass gástrico em Y-de-Roux foi associado a mudanças nos hormônios gástricos, como aumento do peptídeo YY, e estudos em animais sugeriram que, ao longo do tempo, a reversão do estado pós-operatório precoce como modificações da proporção de hormônios, como peptídeo YY, leptina podem ser responsáveis por recuperação do peso por meio de uma variedade de mecanismos que promovem maior absorção calórica. Níveis semelhantes de grelina, que estimulam o apetite e demonstraram diminuir inicialmente no pós-LRYGB, são observadas que aumentam lentamente no período de acompanhamento e pode contribuir para a recuperação do peso à medida que diminui a supressão do apetite. Mecanismos semelhantes podem ocorrer pós-LSG.<sup>14</sup>

A falha em aderir um comportamento dietético adequado após cirurgia também contribui significativamente para recuperação do peso em ambos os procedimentos. Tem sido observado que o acompanhamento dietético tem diminuído significativamente em 2 anos pós-operatório, com uma prevalência de apenas 3% de pacientes pós bariátrica em acompanhamento dietético regular ao completar 5 anos de cirurgia. Da mesma forma, o pós-operatório contínuo, apoio psicológico para facilitar a mudança de comportamento ao longo da vida junto com a gestão de concomitantes questões psicológicas como depressão foram identificadas como importantes fatores na perda de peso sustentada após cirurgia bariátrica. Este é particularmente o caso para aqueles pacientes identificados com padrões de compulsão alimentar ou outros comportamentos alimentares inadequados no pré-operatório. Programas pós-operatórios estruturados proveem terapia psicológica e farmacológica combinado e intervenções de mudança de estilo de vida têm se mostrado eficazes na redução do ganho de peso pós-operatório após uma variedade de procedimentos bariátricos. Essas descobertas também destacam a necessidade de tratamentos dietéticos e psicológicos pré-operatórios completos e avaliação holística para identificar comportamentos e condições subjacentes que podem representar riscos de reincidência de peso pós-operatório.<sup>14</sup>

Alguns estudos, juntamente com grande parte da literatura nesta área, sugerem que LRYGB pode fornecer um comparativamente maior grau de perda de peso do que LSG a longo prazo.<sup>9, 10,11</sup> Considerando os vários mecanismos pelos quais LRYGB



facilita a perda de peso em comparação com os do LSG, parece plausível que o componente adicional de má absorção pode ser responsável por alguns dos resultados observados neste e em outros estudos comparando os resultados da perda de peso de cada procedimento. Até o momento, o tempo de acompanhamento mais longo descrito em um ECCR é de 5 anos. Estudos de longo prazo são necessários para entender melhor essa tendência, junto com melhor vigilância e relatórios sobre o número de pacientes que passam por outros procedimentos bariátricos para gerenciar a reincidência de peso para permitir uma avaliação precisa do custo-efetividade da cirurgia bariátrica como estratégia na batalha contra a obesidade.<sup>14</sup>

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A gastrectomia vertical laparoscópica demonstrou várias vantagens sobre o Bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux, sendo bastante escolhida por ser uma cirurgia de maior facilidade de execução, pela vantagem de preservar o piloro e antro, logo com menor chance de síndrome de dumping e diminuição do risco de deficiências nutricionais e ainda por possuir curva de aprendizado mais curta.

Entretanto, os resultados da revisão fortalecem o valor da LRYGB na obtenção de perda de peso, apesar de todos os ensaios clínicos controlados e randomizados constatarem perda significativa de peso em ambas as técnicas cirúrgica e remissão de comorbidades, particularmente DM2. Ambos os métodos de cirurgia bariátrica chegaram a valores significativos na remissão de diabetes mellitus tipo 2 e de doença dislipidêmica, não só ao atingir remissão das doenças nos grupos analisados durante os estudos, mas melhorando os perfis de colesterol e curvas glicêmicas nos pacientes que não conseguiram atingir valores abaixo dos estipulados por cada estudo para serem considerados em remissão.

Em conclusão, este estudo relata taxas de resolução de DM2 e dislipidemia semelhantes por LRYGB e LSG durante o acompanhamento, e indica que apesar de três estudos concluírem maior perda de peso quando submetidos a LRYGB, houve perda de peso significativa e satisfatória em ambos os métodos e que o número de pacientes analisados é uma pequena amostra, sendo necessário a realização de estudos de maior escala e de acompanhamento a longo prazo para endossar ainda mais essas descobertas.

### **CONFLITO DE INTERESSE**

Este trabalho nega qualquer conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Wang FG, Yu ZP, Yan WM, Yan M, Song MM. Comparison of safety and effectiveness between laparoscopic mini-gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(50):e8924.
2. Guraya SY, Strate T. Surgical outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass for resolution of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(8):865-76.
3. Shoar S, Saber AA. Long-term and midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(2):170-180.
4. Guraya SY, Strate T. Effectiveness of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for morbid obesity in achieving weight loss outcomes. *Int J Surg*. 2019; 70:35-43.
5. Gu L, Huang X, Li S, Mao D, Shen Z, Khadaroo PA, Ng DM, Chen P. A meta-analysis of the medium- and long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *BMC Surg*. 2020; 20(1):30.
6. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: A Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss, Comorbidities, and Biochemical Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2021; 273(1):66-74.
7. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, et al.; Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(3):255-65.
8. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, Hurme S, Soinio M, Nuutila P, Victorzon M. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(3):241-54
9. Yang J, Wang C, Cao G, et al.; Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy versus roux-en-Y gastric bypass for the treatment of Chinese type 2 diabetes mellitus patients with body mass index 28-35 kg/m (2). *BMC Surg*. 2015;15:88.
10. Hofsø D, Fatima F, Borgeraas H, et al.; Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(12):912-24.
11. Murphy R, Clarke MG, Evennett NJ, et al.; Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Banded Roux-en-Y Gastric Bypass for Diabetes and Obesity: a Prospective Randomised Double-Blind Trial. *Obes Surg*. 2018;28(2):293-302.
12. Catheline JM, Fysekidis M, Bendacha Y, et al.; Prospective, multicentric, comparative study between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass, 277 patients, 3 years follow-up. *J Visc Surg*. 2019; 156(6):497-506.
13. Wang Y, Song YH, Chen J, et al.; Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve

- Gastrectomy for Super Super Obese and Super Obese: Systematic Review and Meta-analysis of Weight Results, Comorbidity Resolution. *Obes Surg.* 2019; 29(6):1954-64.
14. Osland E, Yunus RM, Khan S, et al.; Weight Loss Outcomes in Laparoscopic Vertical Sleeve Gastrectomy (LVSG) Versus Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass (LRYGB) Procedures: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017;27(1):8-18.
  15. Li J, Lai D, Wu D. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy to Treat Morbid Obesity-Related Comorbidities: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2016;26(2):429-42.

# SÍNDROME MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER

## MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER SYNDROME

*Luciana B. M. N. Vieira<sup>1</sup>; Denise L. M. Monteiro<sup>2</sup>; Haroldo M. Neves<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. lumillet@gmail.com

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

<sup>3</sup>Doutorando em Tocoginecologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) é uma condição rara, com incidência de 1 para cada 4000-5000 nascimentos. A doença apresenta-se de duas formas: no tipo I as anomalias estão limitadas ao sistema reprodutor e no tipo II as alterações atingem outros sistemas como o renal e o cardíaco.

**Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com agenesia mülleriana total associada a ectopia renal cruzada com fusão e revisar a literatura. **Método:** A busca de artigos foi realizada por ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) utilizando os descritores: "Mullerian aplasia" [Supplementary Concept] AND "Female"[Mesh] AND "Humans"[Mesh] resultando em 138 artigos dos últimos 5 anos. Nova pesquisa, mais específica, utilizou: "Rokitansky" AND "renal fusion" resultando em 8 artigos no PubMed e 2 artigos no LILACS. No Scielo, utilizamos o descritor "Rokitansky" com 31 resultados. Encontramos 179 artigos que foram analisados e revisados, sendo selecionados 16 artigos. **Relato do caso:** Paciente de 16 anos, com amenorreia primária e dificuldade em ter relações sexuais. A avaliação inicial indicou parâmetros antropométricos compatíveis com a idade. A paciente foi submetida à ultrassonografia que comprovou o diagnóstico de MRKH. **Conclusão:** O diagnóstico de MRKH geralmente ocorre durante a adolescência, momento de grandes transformações biopsicossociais, interferindo na identidade de gênero podendo gerar sentimentos de desvalia. O objetivo do tratamento é a obtenção de um canal vaginal capaz de proporcionar relação sexual satisfatória, sendo a dilatação vaginal o método preferencial.

**Descritores:** Ductos paramesonéfricos/anormalidades; Rim fundido; Ultrassonografia; Relatos de casos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MRKH) is a rare condition, with an incidence of 1 for every 4000-5000 births. The disease presents itself

in two ways: in type I the anomalies are limited to the reproductive system and in type II the changes affect other systems such as the kidney and the heart. **Objectives:** Case report of a patient with total Mullerian agenesis associated with fusion-crossed renal ectopia and literature review. **Methods:** Extensive research in medical literature using the electronic databases: Medline (PubMed) with the descriptors: "Mullerian aplasia" [Supplementary Concept] AND "Female" [Mesh] AND "Humans" [Mesh] resulting in 138 articles from the last 5 years. A more specific research used: "Rokitansky" AND "renal fusion" resulting in 8 articles in PubMed and 2 articles in LILACS. In Scielo, we used the descriptor "Rokitansky" with 31 results. We found 179 articles that were analyzed and reviewed, with 16 articles selected. **Case report:** 16-year-old patient with complaints of primary amenorrhea and difficulty having sex. The initial assessment indicated anthropometric parameters compatible with age. The patient underwent an ultrasound that confirmed the diagnosis of MRKH. **Conclusion:** The diagnosis of MRKH usually occurs during adolescence, a time of great biopsychosocial transformations, interfering in gender identity and can generate feelings of worthlessness. The goal of treatment is to obtain a vaginal canal capable of providing satisfactory sexual intercourse, with vaginal dilation being the preferred method.

**Key-words:** *Mullerian Ducts/abnormalities; Fused Kidney; Ultrasonography; Case report.*

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser é uma condição rara, com incidência de 1 para cada 4000-5000 nascimentos<sup>1,2,3</sup>. É a segunda causa mais frequente de amenorreia primária, após as disgenesias gonadais<sup>4</sup>. As portadoras apresentam cariótipo normal 46,XX e caracteres sexuais secundários normais<sup>5</sup>.

A doença se apresenta de duas formas sendo classificada de acordo com o tipo de acometimento das estruturas do aparelho genital. O tipo I é considerado a forma clássica e está limitada ao sistema reprodutor. No tipo II existem alterações que vão além como anomalias renais e cervicotorácicas<sup>6,4</sup>.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com as doenças que cursam com amenorreia primária e caracteres sexuais secundários normais como a disgenesia gonadal, insensibilidade aos androgênios, septo transverso e hímen imperfurado, sendo a investigação inicial conduzida por exames de imagens<sup>3</sup>.

## OBJETIVOS

**Primário:**

Relatar o caso de uma paciente portadora da Síndrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser associada à ectopia renal cruzada com fusão.

**Secundários:**

Revisar a literatura das alterações mullerianas.

Discutir as opções terapêuticas da doença.

Apresentar os aspectos da intervenção multidisciplinar no manejo da paciente.

**MÉTODOS:**

Relato de caso com apresentação do caso detalhada e exames complementares, seguido de discussão dos diagnósticos diferenciais, tratamento e seguimento.

A busca de artigos foi realizada por ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) utilizando os descritores: "Mullerian aplasia" [Supplementary Concept]) AND "Female"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh] que resultou em 138 artigos publicados nos últimos 5 anos. Nova pesquisa, mais específica, foi realizada utilizando os descritores: "Rokitansky" AND "renal fusion" resultando 8 artigos na PubMed e 2 artigos na LILACS. Para a busca no SciELO foi utilizado o termo "Rokitansky" resultando em 31 artigos.

No total, a busca resultou no total de 179 artigos, publicados entre 1959 e 2020. Os artigos foram analisados e revisados, sendo selecionados 16 artigos, de acordo com critérios de exclusão pré-estabelecidos (artigos não relacionados ao tema, ano de publicação anterior a 2000, artigos relacionados exclusivamente ao estudo genético, opções de tratamento e associação da MRKH com outras patologias).

Todas as informações descritas no relato do caso foram obtidas após consentimento informado assinado pela paciente e por sua mãe, seguindo as orientações do Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina do Brasil (2009) e observando os princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos, compilados na Declaração de Helsinki, corrigida pela 52ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial em Edimburgo (2009) e dentro dos padrões exigidos pela Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012.

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESO ao qual se vinculam os autores e do Hospital Geral de Nova Iguaçu



onde a paciente está sendo acompanhada (CAAE 45064021.3.0000.5247).

## RELATO DE CASO

Paciente de 16 anos procurou o ginecologista com queixas de amenorreia primária e dificuldade em ter relações sexuais.

A paciente é filha de pais saudáveis, jovens e não consanguíneos, sem outras queixas. Nenhuma história familiar de anormalidades congênitas foi relatada. A avaliação inicial de peso, altura e massa corporal foi compatível com a idade. Apresentava caracteres sexuais secundários normais com mamas bem desenvolvidas e distribuição normal de pelos axilares e púbicos (Estágio V de Tanner). O exame pélvico bimanual revelou canal vaginal estreito com extremidade curta e cega.

Para investigação diagnóstica, a paciente foi submetida a dois exames ultrassonográficos pélvicos. Nos exames foi evidenciado ausência completa de útero, colo e da parte superior da vagina. O terço inferior da vagina mediu 2,75 cm (Figura 1). O ovário direito apresentava-se tóxico e de aspecto ecográfico normal. Em topografia uterina foi visualizado imagem com conteúdo em vidro fosco podendo corresponder ao ovário esquerdo, a imagem ultrassonográfica sugere endometrioma (Figura 2).

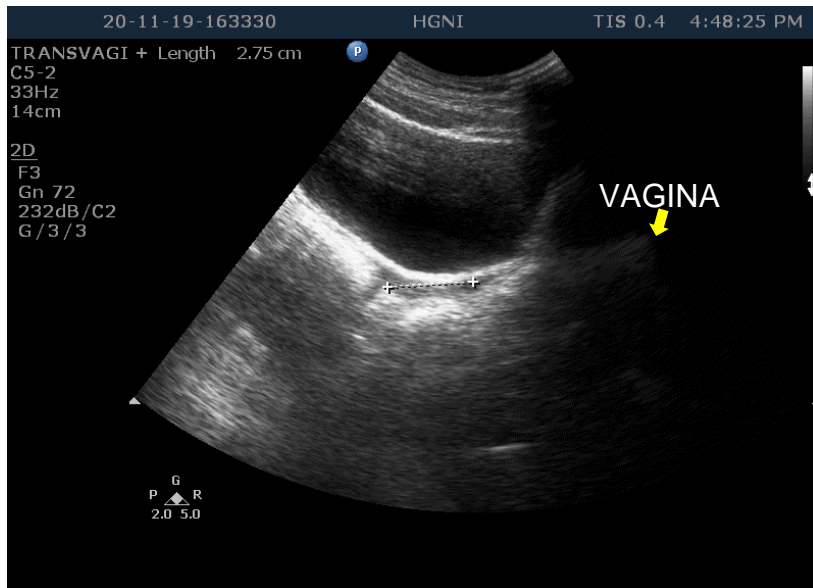
Durante o exame também foi evidenciada, a ausência do rim esquerdo na sua loja renal (Figura 3). A avaliação da loja renal direita apresentou a presença de imagem sugestiva de rim fusionado (Figura 4) caracterizando a ectopia renal com fusão que ocorre quando um dos rins ultrapassa a linha média fundindo-se ao rim contralateral com cada ureter surgindo de seu respectivo rim. Não foram observadas a presença de hidronefrose ou cálculos renais. A bexiga tinha aspecto ecográfico normal. O ureter esquerdo viajou para o lado oposto e se inseriu topicamente na bexiga de acordo com o color doppler do trígono vesical que mostrou a chegada dos jatos urinários na bexiga bilateralmente (Figura 5).

Devido à associação de anomalia renal, a paciente foi classificada como portadora do tipo II da síndrome.

A paciente foi encaminhada e acolhida no Serviço de Ginecologia do Hospital Geral de Nova Iguaçu para acompanhamento e tratamento.

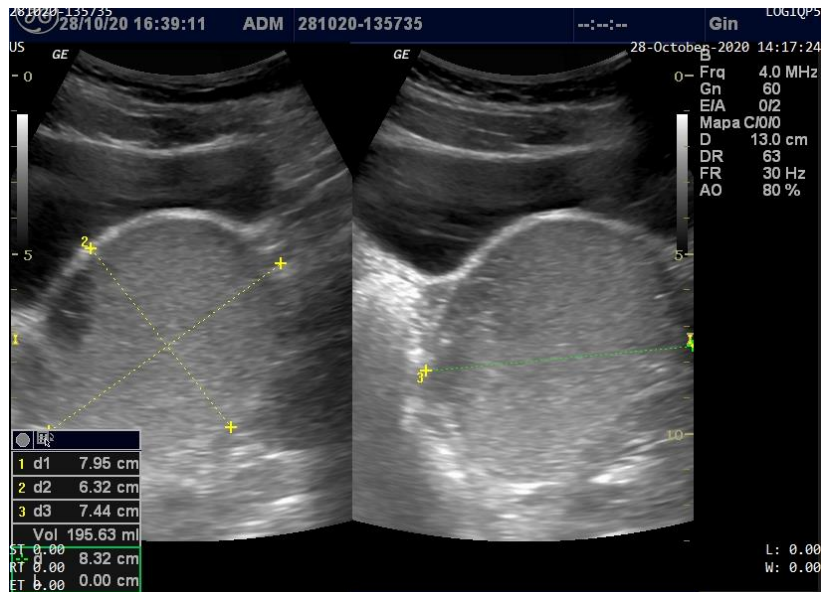
## FIGURAS

Figura 01: Corte longitudinal na pelve



Fonte: Neves HM. Publicação da imagem autorizada pela paciente.

Figura 02: Corte longitudinal/transverso em topografia uterina



Fonte: Neves HM. Publicação da imagem autorizada pela paciente.

Figura 03: Corte longitudinal em loja renal esquerda



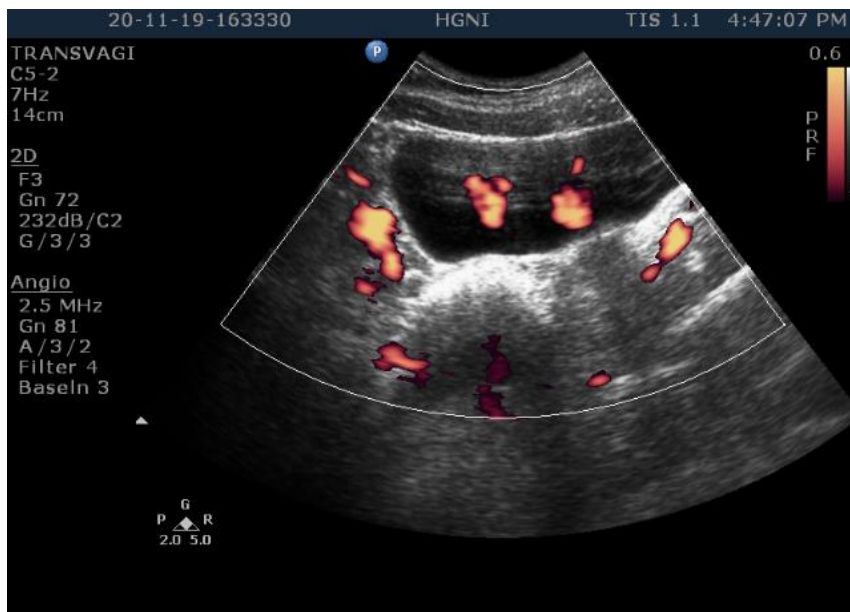
Fonte: Neves HM. Publicação da imagem autorizada pela paciente.

Figura 04: Corte longitudinal em loja renal direita



Fonte: Neves HM. Publicação da imagem autorizada pela paciente.

Figura 05: Corte transverso na bexiga



Fonte: Neves HM. Publicação da imagem autorizada pela paciente.

## DISCUSSÃO

A síndrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser é caracterizada pela agenesia parcial ou total do útero, das trompas uterinas e dos 2/3 superiores da vagina<sup>2</sup>. É expressada clinicamente com amenorreia primária em mulheres com caracteres sexuais secundários normais e com cariótipo normal 46,XX<sup>5,7</sup>. Em 1829, o fisiologista e patologista alemão August Mayer descreveu um caso de agenesia de útero e vagina. Em

1839, Rokitansky publicou um caso semelhante. Em 1910, Kuster descreveu as anormalidades urológicas associadas à agenesia uterina<sup>8</sup>. Em 1961 a desordem foi batizada como 'Mayer-Rokitansky-Küster' e somente mais tarde foi incluído o epônimo Hauser por causa da contribuição de Hauser na pesquisa da doença<sup>9</sup> e o diagnóstico diferencial com a síndrome do testículo feminilizante<sup>8</sup>. A condição também pode ser encontrada na literatura também como Agenesia Mulleriana (AM), Rokitansky-Philipp ou síndrome congênita da aplasia vaginal e uterina<sup>9</sup>.

Os ductos de Müller (paramesonéfricos) e Wolff (mesonéfricos) são estruturas embriológicas que darão origem aos sistemas reprodutivos internos de mulheres e homens respectivamente. Ambos existem no embrião até que ocorra a diferenciação dos ovários ou testículos por influência do sexo genético<sup>2</sup>. No sexo feminino, os ductos de Muller vão originar as tubas uterinas, o útero e os 2/3 superiores da vagina enquanto os ductos de Wolff regredem<sup>7</sup>.

É uma condição rara que afeta 1 em cada 4000-5000 mulheres<sup>1,2,3</sup> e sua etiologia permanece incerta<sup>2</sup>. Nenhuma correlação entre o uso de substâncias ilícitas ou a exposição a fármacos teratogênicos foi encontrada. Entretanto, tem ocorrido crescente aumento no número de casos na mesma família indicando que fatores genéticos estão associados ao aparecimento da doença, além apenas da hipótese de que a síndrome ocorra de forma esporádica<sup>6</sup>.

Existem 2 tipos de agenesia mulleriana<sup>6</sup>:

Tipo I quando ocorre hipogenesia ou agenesia apenas dos ductos mullerianos expressadas por um útero com cornos rudimentares não canalizados ligados por uma dobra peritoneal até a agenesia total do útero, das tubas uterinas e dos 2/3 superiores da vagina<sup>6</sup>.

O Tipo II inclui anormalidades renais como agenesia unilateral ou ectopia renal, anomalias vertebrais como vertebrae fusionadas e escoliose além de defeitos auditivos<sup>10</sup>. A associação de alterações cardíacas e digitais, como sindactilia e polidactilia, são eventos mais raros que as anteriores<sup>4</sup>.

O termo MURCS define a forma mais severa da síndrome com a presença concomitante de alteração mulleriana, malformação renal e displasia cervicotorácica<sup>10</sup>.

O grande espectro de malformações descritas no tipo II, sugerem alterações de desenvolvimento que envolvem sistemas de órgãos relacionados a quarta semana de embriogênese. Alterações durante a gastrulação podem afetar a migração e diferenciação do mesoderma, originando defeitos envolvendo a mesoderme paraxial

(cervical e vértebras), mesoderme intermediário (estruturas urogenitais), e mesoderma da placa lateral (defeitos dos membros)<sup>11</sup>.

Os ovários estão presentes, são funcionantes e estão frequentemente em posição ectópica, mas devido às alterações anatômicas não há menstruação, tornando a síndrome, a causa mais frequente de amenorreia primária após disgenesia gonadal com insuficiência ovariana precoce<sup>9</sup>. Os níveis hormonais de FSH e LH estão normais para idade e fase do ciclo menstrual<sup>4,12</sup>. Além da queixa de amenorreia, as pacientes geralmente referem dispareunia<sup>6</sup> e infertilidade<sup>9</sup>.

O Tipo II é a apresentação mais frequente<sup>1</sup> e cerca de 40 a 60% das pacientes apresentam algum tipo de anomalia renal<sup>1,7</sup>. Um estudo realizado na China com 274 pacientes, malformações renais foram encontradas em 32 pacientes, sendo a agenesia renal unilateral, a anormalidade mais comum, diagnosticada em 17 das 32 pacientes<sup>5</sup> e 20% terão associações com defeitos vertebrais ou cardíacos<sup>7</sup>.

Hímen imperfurado é uma das hipóteses diagnósticas quando a paciente relata nunca haver menstruado e 40% das vezes esta hipótese está incorreta, algumas vezes resultando em iatrogenia na tentativa de liberar o fundo cego na parte distal da vagina<sup>6</sup>. Outro diagnóstico diferencial que deve ser considerado é a insensibilidade androgênica<sup>3</sup>.

A ultrassonografia é a ferramenta diagnóstica inicial para caracterização das anormalidades uroginecológicas existentes<sup>1</sup>. O desempenho do ultrassom pélvico é operador dependente. A detecção de estrutura quadrangular retrovesical pode equivocadamente ser descrita como útero hipoplásico ou juvenil, mas corresponder a vestígio laminar, localizado embaixo do peritônio e transversalmente ao lado posterior da bexiga, no qual se fixam os ligamentos uterossacrais<sup>1,6</sup>. O exame transretal não costuma ser aceito por pacientes jovens, apesar de permitir a aquisição de imagens superiores às do exame pela via pélvica<sup>6</sup>.

A ressonância magnética (RM) tem maior sensibilidade e especificidade<sup>6</sup>, sendo superior à tomografia computadorizada (TC). É considerada o exame padrão-ouro pois permite avaliar a presença de outras anomalias associadas incluindo a presença de endométrio em remanescente uterino<sup>1</sup>. Muitas vezes o alto custo inviabiliza sua realização<sup>6</sup>, sendo muito importante quando existe planejamento cirúrgico de tratamento<sup>12</sup>. Um estudo realizado no Hospital Universitário de Estrasburgo na França, através de prontuários selecionados de 22 pacientes com o diagnóstico do MRHK, constatou que nem todas as pacientes se beneficiaram da realização da ressonância magnética para o diagnóstico preciso dos órgãos e anomalias presentes: a presença dos



ovários foi verificada em 50% das RMs contra 81% na ultrassonografia. A ultrassonografia ainda teve maior precisão na medição do comprimento do corpo vagina<sup>6</sup>. Se após a ultrassonografia e a RM, ainda existirem dúvidas quanto a extensão das anomalias, laparoscopia exploratória pode ser utilizada<sup>3</sup>.

Choque, raiva e tristeza são sentimentos comuns relatados pelas mulheres após o diagnóstico de AM<sup>2</sup>. A aceitação pode ser um processo traumático onde as adolescentes comumente se rotulam como incompletas, defeituosas e indignas de amor<sup>2,13</sup>. O diagnóstico de infertilidade durante a adolescência afeta a estabilidade emocional interferindo no desenvolvimento da identidade pessoal, sendo de difícil aceitação<sup>13,14</sup>.

Um estudo publicado com 66 pacientes portadoras de MRKH demonstrou que elas tiveram pontuação mais alta em comparação ao grupo controle na escala Symptom Checklist 90 (escore de sofrimento mental)<sup>14</sup>. Os sintomas autorrelatados pelas pacientes variaram desde fobias até a psicoticismo<sup>13</sup>. O estudo também identificou maior probabilidade das pacientes de desenvolver bulimia na tentativa de compensar com comida a dificuldade de aceitação e de relacionamento interpessoal<sup>14</sup>, já que é um diagnóstico que algumas pacientes desejam manter em segredo com medo da reação dos outros<sup>13</sup>.

Existiriam dois momentos críticos para as pacientes. O momento logo após o diagnóstico e após a intervenção cirúrgica, onde as pacientes estariam mais vulneráveis a sintomas psiquiátricos<sup>14</sup>. Outro momento crítico para as pacientes é o momento de compartilhar o diagnóstico com o parceiro, apesar do medo do fim do relacionamento<sup>13</sup>, dois fatores foram relacionados como importantes para o compartilhamento: a necessidade de honestidade durante um relacionamento de longo prazo e o impacto da impossibilidade de filhos biológicos no planejamento familiar<sup>2</sup>. Em 2012 foi publicado o primeiro caso de suicídio associado ao diagnóstico de MRKH<sup>12</sup>.

O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) considera como essencial o acompanhamento multidisciplinar da paciente após o diagnóstico e durante a orientação dos possíveis tratamentos<sup>12</sup>. Um estudo publicado observou que o impacto emocional no momento do diagnóstico foi tão grande que as pacientes não conseguiram assimilar as informações sobre as possibilidades terapêuticas<sup>13</sup>.

O objetivo principal de qualquer tratamento é proporcionar a paciente a possibilidade da relação sexual satisfatória com a criação da cavidade vaginal<sup>12</sup>. Existem dois tipos principais de abordagem: a conservadora e a cirúrgica<sup>13</sup>.

Uma das grandes diferenças entre as duas abordagens são as complicações que são raras (<1%) no grupo que opta pela dilatação e giram em torno de infecção urinária, dores esporádicas e sangramentos. Já no grupo submetido à intervenção cirúrgica, as complicações abrangem desde lesões vesicais à persistência do tecido de granulação que variam entre 1 até 40% dos pacientes<sup>15</sup>.

Um dos métodos para dilatação vaginal é conhecida como método de Frank e consiste em exercícios de alongamento ao colocar um dilatador no vestíbulo vaginal e aplicar pressão na área<sup>9</sup> em média por 30 minutos a 1 hora, 2 ou 3 vezes ao dia<sup>15</sup>.

A dilatação vaginal é a técnica indicada pelo ACOG desde 2002 como o tratamento de primeira escolha por ser pouco invasivo e com altas taxas de sucesso<sup>15</sup> reservando o tratamento cirúrgico para aquelas pacientes onde o tratamento conservador não trouxe o efeito desejado ou quando a dilatação não for indicada devido às características anatômicas<sup>9</sup>. Com aconselhamento e preparo emocional, a maioria das pacientes (90-96%) alcançam satisfatoriamente a funcionalidade anatômica com o uso dos dilatadores vaginais<sup>15</sup>.

Estudo realizado com 88 pacientes submetidas à dilatação vaginal revelou que as pacientes conseguiram ter relações sexuais em média 1 mês após o início do tratamento. O tempo de tratamento total foi de 6 meses<sup>15</sup>.

As cirurgias são recomendadas para pacientes com falha na adesão à terapia de dilatação e que solicitam a cirurgia e para pacientes com endométrio funcionante diagnosticado em exames de ressonância magnética<sup>15</sup>.

Nas pacientes que optam pela opção cirúrgica, a vaginoplastia pode ser realizada com diversos materiais que variam de fragmentos teciduais do sigmóide, peritônio e outros<sup>9</sup>, biomateriais<sup>15</sup> e pele de tilápia<sup>16</sup>. Apesar de existirem diversas técnicas de reconstrução, nenhuma delas se sobrepõe às outras<sup>9</sup>. Todos são procedimentos seguros e minimamente invasivos, cumprindo o objetivo de proporcionar função sexual normal<sup>15,16</sup>. A técnica mais utilizada é a de McIndoe que cria um túnel vaginal de 10-12 cm de comprimento utilizando a divulsão e colocação de uma prótese de plástico coberta com pele retirada do corpo da paciente da área da coxa ou da parede abdominal anterior. O procedimento tem como algumas complicações a secura vaginal e o crescimento de pelos<sup>9</sup>.

Estudo comparativo entre os grupos que realizaram o tratamento conservador versus o grupo que utilizou o tratamento cirúrgico teve resultado similar quando observado fatores como desejo, excitação, lubrificação e dor. Entretanto na dimensão

'satisfação" um escore mais alto foi alcançado no grupo submetido à dilatação vaginal. Apesar do canal vaginal no grupo abordado conservadoramente ser menor do que no grupo cirúrgico, inferindo-se que o tamanho do canal não parece ser determinante na satisfação sexual da paciente<sup>15</sup>.

## **CONCLUSÃO:**

O diagnóstico precoce (antes da adolescência) da síndrome MRKH é possível quando existe associações de outras malformações que podem ser o primeiro sinal ou sintoma apresentado pela paciente como fusão de vértebras ou anomalias renais sintomáticas. Quanto mais precoce o diagnóstico da agenesia uterina, mais adequada é a conduta.

A ausência uterina interfere na identidade de gênero podendo gerar sentimentos de desvalia acentuados pela incapacidade reprodutiva desencadeando instabilidade emocional e prejuízo na maturidade psíquica, sendo necessário a resignificação da identidade pessoal das portadoras.

Geralmente, o diagnóstico ocorre durante a adolescência. A ausência da menarca ou a dificuldade no ato sexual são as queixas que levam a paciente a procurar auxílio médico. Esse foi justamente o caso relatado. Diagnóstico realizado aos 16 anos, em função da queixa de amenorreia e dispareunia, apesar da presença de alterações renais, essas alterações nunca foram sintomáticas, impossibilitando o diagnóstico precoce.

O objetivo de qualquer tratamento é a obtenção de um canal vaginal capaz de proporcionar uma relação sexual satisfatória, sendo a dilatação vaginal o método preconizado por ser pouco invasivo e com poucas complicações, sendo esse o tratamento prescrito para a paciente.

Apesar da pesquisa genética não ter sido realizada no presente estudo, a descrição do caso auxilia na difusão do conhecimento da desordem e permite que ela seja relacionada nos diagnósticos prováveis diante de uma queixa de amenorreia primária.

## **REFERÊNCIAS**

1. Bhayana A, Ghasi RG. MRI evaluation of pelvis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: interobserver agreement for surgically relevant structures. *Br J Radiol.* 2019; 92(1097):20190045. doi: 10.1259/bjr.20190045.
2. Ernst ME, Sandberg DE, Keegan C, Quint EH, Lossie AC, Yashar BM. The Lived Experience of MRKH: Sharing Health Information with Peers. *J Pediatr Adolesc*

- Gynecol. 2016; 29(2):154-8. doi: 10.1016/j.jpap.2015.09.009.
3. Munoz MM, Noguero R, Noguero M, Martin, S. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH): Enfoque diagnóstico y terapéutico de un cuadro poco frecuente. *Colomb. Med.* 2011; 42(3):369-72. doi: 10.1590/S0100-39842011000300014.
  4. Gutsche RM, Chagas LA, Leal R, Cunha AL, Djahjah MCR. Síndrome de Mayer-Rokitansky- Kuster-Hauser: relato de caso e revisão da literatura. *Radiol Bras* 2011; 44(3):192-4. doi: 10.1590/S0100-39842011000300014.
  5. Deng S, He Y, Chen N, Zhu L. Spectrum of type I and type II syndromes and associated malformations in chinese patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: A retrospective analysis of 274 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019; 32(3):284-7. doi: 10.1016/j.jpap.2018.07.007
  6. Schwaab T, Bryand A. Place de l'échographie dans la prise en charge du syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. Étude observationnelle de 2000 à 2017 au sein des hôpitaux universitaires de Strasbourg. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019; 47(11):783-9. doi: 10.1016/j.gofs.2019.07.002
  7. Moghadam ARE, Saki G, Moghadam MT, Mohseni SMH, Heidari V, Jamshidi MH. A case of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome with a fused pancake-shaped pelvic kidney. *Adv Biomed Res.* 2019; 8:35. doi: 10.4103/abr.abr\_97\_18.
  8. Kara T, Acu B, Beyhan M, Gökçe E. MRI in the diagnosis of Mayer-Kuster-Hauser syndrome. *Diagn Interv Radiol.* 2013; 19(3):227-32. doi: 10.4261/1305-3825.
  9. Pluta D, Lemm M, Franik G, Kowalczyk K, Blukacz Ł, Tekieli-Balon A, et al. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome - case studies, methods of treatment and the future prospects of human uterus transplantation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(2):549-63. doi: 10.26355/eurrev\_202001\_20031
  10. Borges MAP, Pires MLE, Monteiro DLM, Santos SR. Forma atípica da síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser com malformação renal e displasia cervicotorácica (associação de MURCS). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(3):133-8. doi:10.1590/S0100-7203201200030 0008.
  11. Nguyen B, Dengler KL, Saunders RD. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome: A unique case presentation. *Mil Med.* 2018; 1;183(5-6):e266-e269. doi: 10.1093/milmed/usx066
  12. Liszewska-Kapłon M, Strózik M, Kotarski Ł, Bałaj M, Hirnle L. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome as an interdisciplinary problem. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29(4):505-511. doi: 10.17219/acem/118850
  13. Wagner A, Brucker SY, Ueding E, Gröber-Grätz D, Simoes E, Rall K, et al. Treatment management during the adolescent transition period of girls and young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKHS): a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1):152. doi: 10.1186/s13023-016-0536-6.
  14. Suranyi G, Capovilla M, Metelkina-Fernandez V, Askenazy F, Fernandez A. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and psychiatric conditions: toward the importance of a genetic link. *Psychosomatics.* 2020; 61(4):409-10. doi: 10.1016/j.psym.2020.01.011

15. Kang J, Chen N, Song S, Zhang Y, Ma C, Ma Y, et al. Sexual function and quality of life after the creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: comparison of vaginal dilation and surgical procedures. *Fertil Steril.* 2020;113(5):1024-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.017.
16. Dias MTPM, Lima Júnior EM, Alves APNN, Bilhar APM, Rios LC, Costa BA, et al. Tilapia fish skin as a new biologic graft for neovaginoplasty in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a video case report. *Fertil Steril.* 2019;112(1):174-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.003.





# NOVA ABORDAGEM DOS NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

## EVIDENCE LEVEL'S NEW APPROACH

---

*Diego D. Morgado<sup>1</sup>; Flavio E. F. Morgado<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO. <sup>2</sup>Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

### RESUMO

**Introdução:** A medicina baseada em evidência busca fornecer os melhores dados disponíveis para auxiliar o profissional de saúde em sua prática clínica, convencendo-se a necessidade de estabelecer uma classificação para a qualidade de cada estudo, capaz de definir se uma pesquisa clínica é relevante e confiável o suficiente para sua utilização na prática clínica. **Objetivos:** Avaliar a atual hierarquia dos níveis de evidência e sua influência no avanço científico e sugerir novas propostas para a definição dos níveis de evidência dos estudos científicos. **Métodos:** Pesquisa na Pubmed por artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, contendo os termos “Levels of Evidence” associada a outras expressões capazes de retornar artigos que reflitam a nova proposta de uso dos níveis de evidência científica referenciadas pelo OCEBM (Oxford Center of Evidence Based Medicine) em 2011. **Resultados:** Propostas levantadas por distintos autores foram realizadas com o objetivo de corrigir as limitações do sistema atual de classificação dos níveis de evidência, resultando em um novo modelo da pirâmide de evidência e emprego de nova tabela capaz de guiar profissionais de saúde e pesquisadores sobre qual tipo de estudo melhor responde a diferentes questões clínicas. **Conclusão:** O emprego da nova tabela de níveis de evidência propicia a busca por artigos capazes de responder a diferentes questões clínicas, empregando perguntas divididas em áreas, associadas com o tipo de estudo mais adequado, permitindo obter resultados mais confiáveis no emprego da medicina baseada em evidência.

**Descritores:** Níveis de evidência; hierarquia, abordagem; prática clínica

### ABSTRACT

**Introduction:** Evidence based medicine seeks to provide the best available data to assist health professionals in their clinical practice, with the need to establish a classification for the quality of each study, capable of defining whether clinical research is relevant and reliable enough for use in clinical practice. **Objectives:** Evaluate the current hierarchy of levels of evidence and its influence on scientific advancement and suggest new proposals for defining the levels of evidence in scientific studies.

**Methodology:** Pubmed search for scientific articles published in the last 10 years, containing the terms “Levels of Evidence” associated with other expressions capable of returning articles that reflect the new proposal to use the levels of scientific evidence referenced by the OCEBM (Oxford Center of Evidence Based Medicine) in 2011.

**Results:** Proposals raised by different authors were made in order to correct the limitations of the current system of classification of levels of evidence, resulting in a new model of the evidence pyramid and the use of a new table capable of guiding health professionals and researchers on which type of study best answers different clinical questions. **Conclusion:** The use of the new table of levels of evidence promotes the search for articles capable of answering different clinical questions, employing questions divided into areas, associated with the most appropriate type of study, allowing to obtain more reliable results in the use of evidence based medicine.

**Keywords:** Evidence Levels hierarchy, approach; clinical practice

## INTRODUÇÃO

O sistema de medicina baseada em evidência tem o propósito de fornecer, a partir do estudo científico, os melhores dados disponíveis para se avaliar e sugerir ações que auxiliem o profissional de saúde ao longo de sua prática clínica. Com a disponibilidade de diversos modelos de estudo, cada um com suas características singulares, as opções de metodologia de pesquisa se fazem bastante amplas, permitindo a produção de artigos científicos tanto a partir de meios mais simples quanto através de modelos mais elaborados, em ambientes controlados.<sup>1,2</sup>

Diante desta variação, convencionou-se a necessidade de se estabelecer uma classificação para a qualidade dos estudos, a fim de se definir a partir de que momento uma pesquisa é relevante e confiável para ter suas descobertas aplicadas à prática clínica. Devido à grande variedade na complexidade dos diferentes métodos de pesquisa disponíveis, a produção do conhecimento científico foi hierarquizada quanto à qualidade dos estudos, separando-os em diferentes níveis de evidência. Diversos critérios contribuem para um aumento no nível de um estudo, como o tamanho da amostra, as condições de reprodutibilidade e o tempo de duração da pesquisa. Tais preocupações de controle, dessas e de outras variáveis, seriam capazes de simular melhor um resultado universal, além de diminuir o risco de vieses nos resultados finais.<sup>1,2</sup>

Pesquisas realizadas em ambientes controlados e com grupos amostrais aleatoriamente selecionados, como no caso dos Ensaio Clínicos Randomizados,

tendem a reduzir o erro experimental, recebendo assim maior nível de evidência que os estudos do tipo Coorte (que são mais prolongados e, portanto, caros, tendo como principais vieses aqueles que envolvem os métodos disponíveis de seleção, de memória e de informação). Outros tipos de estudos, como Casos Controle (nos quais o pesquisador não tem controle sobre os grupos estudados), Relatos de Caso ou Opinião de Especialista desprovida de avaliação crítica em matérias básicas, tendem a ter maior variabilidade nos desfechos e, portanto, são considerados como de menor nível de evidência.<sup>1, 2</sup>

Existe também o grau de recomendação de um estudo, que define se a prática mencionada ou o dado apresentado é confiável o suficiente para ter sua utilização recomendada na prática clínica. A hierarquia atual, entretanto, trata isso de maneira distinta, e quando interpretada de forma muito literal pode, por exemplo, sugerir que um ensaio clínico randomizado de baixa qualidade forneça um nível de evidência superior ao de um estudo de coorte de alta qualidade, o que naturalmente não pode ser verdade.<sup>1, 2</sup>

Justificativa: Verificar na literatura como empregar melhor os níveis de evidência disponíveis e seu grau de recomendação, considerando os tipos de estudo disponíveis para validar questões clínicas relevantes em diferentes áreas de atuação.

## **OBJETIVO**

Avaliar a atual hierarquia dos níveis de evidência e sua influência no avanço científico, e sugerir novas propostas para a definição dos níveis de evidência dos estudos científicos.

## **MÉTODOS**

A partir da nova proposta para uso dos Níveis de Evidência científica publicadas pelo OCEBM – Oxford Center of Evidence Based Medicine em 2011, este artigo procurou empregar os descritores “Levels of Evidence” associado a outras expressões capazes de retornar se os artigos publicados nos últimos 10 anos têm se adaptado à nova metodologia proposta por Oxford em diferentes áreas, para justificar o emprego desta nova proposta.

Devido à complexidade deste levantamento, junto da imensa maioria das publicações retornadas ainda se referirem aos antigos níveis de evidência, não foi possível estabelecer uma metodologia única de seleção de artigos, tendo esta revisão

empregado os quinze (15) artigos citados no quadro sinóptico descrito na Tabela 1 (julgados após a leitura de seus resumos), que indica sua relevância para esta discussão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 que se segue demonstra os artigos selecionados para esta revisão, classificados pelo ano de publicação e demonstrando a relevância de cada um para a discussão a seguir.

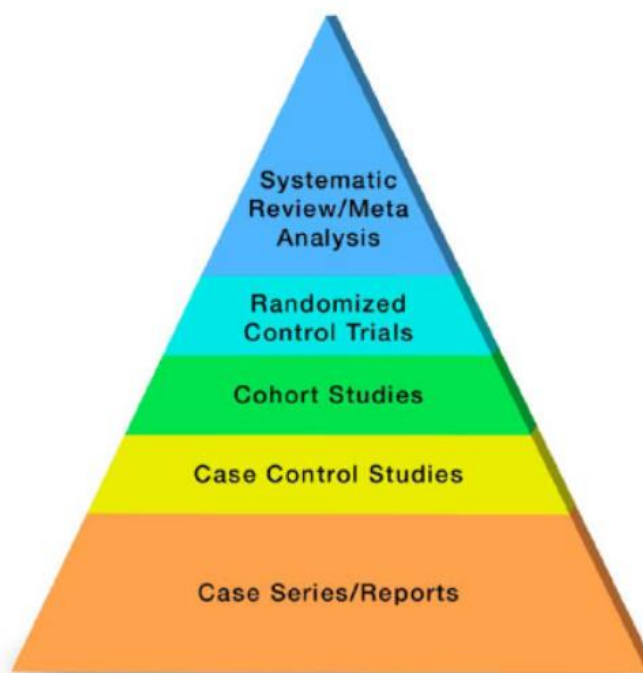
Tabela 1: Quadro sinóptico dos artigos empregados e sua relevância

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Relevância</b>
Georgia State University	2021	Types of clinical study designs	Apresenta os diferentes tipos de estudo
HEMINGWAY et, al.	2021	What is a systematic review	Elabora as características de revisões sistemáticas
HOWICK et, al.	2021	The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)	Introduz a nova proposta do sistema de níveis de evidência
HOWICK et, al.	2021	Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)	Justifica e elabora em detalhes os novos níveis de evidência
HOWICK et, al.	2021	The Oxford 2011 Levels of Evidence	Contempla o novo sistema de níveis de evidência
LAW et, al.	2021	OCEBM Glossary	Compila definições de termos e expressões comuns na medicina baseada em evidência
EGGERSTEDT et, al.	2020	Level of Evidence in Facial Plastic Surgery Research: A Procedure-Level Analysis	Analisa a qualidade dos níveis de evidência na cirurgia plástica
CAMARGO et, al.	2019	Tópicos de metodologia de pesquisa: Estudos de coorte ou coorte prospectivo e retrospectivo	Aprofunda em mais detalhes acerca de modelos de estudos de coorte
MURAD et, al.	2016	New evidence pyramid	Sugere uma nova classificação dos níveis de evidência

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Relevância</b>
SILVESTRE et, al.	2016	Low Levels of Evidence on the Plastic Surgery In-Service Training Exam	Aborda sobre a baixa evidência em exames de proficiência médica
SHERIDAN et, al.	2015	Achievements and limitations of evidence-based medicine	Discute aplicabilidade dos níveis de evidência
BURNS et, al.	2011	The levels of evidence and their role in evidence-based medicine	Indica a importância dos níveis de evidência na prática clínica
DE OLIVEIRA et, al.	2010	Estudos de coorte e de caso-controle na era da medicina baseada em evidência	Define e elabora em maiores detalhes as características de estudos de coorte e caso-controle
SONG et, al.	2010	Observational studies: cohort and case-control studies	Aborda qualidades e limitações de estudos observacionais
MEDEIROS et, al.	2002	Níveis de evidência e graus de recomendação da medicina baseada em evidências	Discute a utilização dos antigos níveis de evidência

A produção científica é extremamente vasta, e com os diversos tipos de estudo disponíveis, a obtenção de resultados tende a ser variada tanto em sua forma quanto na qualidade. Considera-se que estudos mais rigorosos e reprodutíveis são mais adequados para obter dados confiáveis, e aqueles menos controlados e mais abertos a interações externas, mais sujeitos a conclusões questionáveis. Com essa lógica, uma organização dos tipos de estudo sugere uma hierarquização de qualidade onde se estabelece um grau para cada modelo existente, surgindo então a famosa pirâmide dos níveis de evidência (Figura 1), que define os tipos de estudo em seu topo como aqueles com maior nível de evidência, enquanto os de menor nível se localizam em sua base.<sup>3</sup>

Figura 1 – A hierarquização proposta pela pirâmide de evidências.



Fonte: MURAD et al.<sup>3</sup>

Segundo este esquema, o topo do nível de evidência seria composto pelas revisões sistemáticas, pois são formadas por um compilado de estudos voltados para uma mesma questão em comum selecionados através de critérios específicos, envolvendo a localização, metodologia e qualidade de seus resultados. Por sumarizar toda uma questão produzida por diversos artigos, este tipo de estudo produz uma média dos diferentes resultados, capaz de definir matematicamente a confiabilidade e veracidade dos dados, quando bem colhidos e produzidos.<sup>4, 5</sup>

Logo abaixo na hierarquia, encontram-se os ensaios clínicos randomizados, constituídos de pesquisas clínicas em ambientes controlados e realizadas com grupos específicos e aleatoriamente selecionados. Há ainda a possibilidade de instituir-se diferentes graus de cegueira aos seus envolvidos, diminuindo as chances de interações externas ou manipulação das informações. Todo este controle serve de garantia para que os resultados do estudo sejam confiáveis, e, portanto, recebe o maior nível de evidência abaixo de suas revisões sistemáticas.<sup>4</sup>

Estudos de coorte envolvem a investigação de dois grupos amostrais, onde um é afetado por uma condição comum e o outro não, esperando-se avaliar se há uma relação entre a presença ou não da condição para com um desfecho específico.<sup>4</sup> Basicamente, podemos discriminar um estudo clínico de uma coorte pelo fato do primeiro empregar pessoas que contenham uma característica a ser tratada, enquanto o segundo



é sempre iniciado com pessoas sadias expostas ou não a um determinado fator.<sup>6, 7, 8</sup> (correto: 6-8) Já os estudos de caso controle buscam de forma retrospectiva desvendar os fatores desconhecidos que contribuam para a formação de um desfecho.<sup>8, 9</sup>

Como exemplo, uma coorte questionaria se o fumo (fator conhecido) provocaria câncer de pulmão (desfecho específico), enquanto o caso controle perguntaria quais fatores em comum (desconhecidos) existem entre os pacientes de determinada localidade que apresentam câncer (desfecho). Outro fator importante para a definição de ambos os estudos envolve a seleção dos grupos: Coortes selecionam amostras com fatores em comum, enquanto casos controle selecionam a partir de um desfecho comum.<sup>4</sup>

Já próximo à base da pirâmide temos o estudo transversal e os relatos de caso. No modelo de estudo transversal observa-se uma mesma população num determinado período de tempo, buscando determinar de maneira simultânea o desfecho presente no grupo amostral e quais fatores contribuíram para provocá-lo. Já no relato de caso, realiza-se apenas a descrição de um único paciente ou um grupo e a evolução dos fatos que se seguiram, sem a presença de um grupo controle para fins comparativos.<sup>9</sup>

Por fim, na base da pirâmide, compreendem-se as opiniões de especialistas, os estudos com animais *in vitro*, os quais, respectivamente, dependem da experiência do profissional em questão, envolvem investigações em organismos não humanos e pesquisas em situações orgânicas simuladas em laboratório, possuindo estes o menor nível de evidência.<sup>9</sup>

Além desta hierarquia, foi utilizado um sistema simplificado de classificação dos artigos, empregando-se letras de A a D, também conhecido como “graus de recomendação”, comumente citados em diretrizes e artigos. Dessa forma, grandes ensaios clínicos aleatorizados e revisões sistemáticas recebem o grau de recomendação A estudos clínicos e observacionais são associados à recomendação B, relatos de caso ofertam dados de recomendação C e opiniões de especialistas, estudos em animais e *in vitro* definem a recomendação D.<sup>9</sup>

Com a hierarquia e os graus de recomendação, algumas combinações se fizeram possíveis para estabelecer a qualidade dos estudos, como mostra a tabela 2, produzida pelo Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford. Por meio dela, podemos ver que um estudo do mesmo tipo pode ter diferentes graus de recomendação, com estudos de alto nível de evidência (como revisões e ensaios clínicos) variando suas

recomendações desde A até C.<sup>9</sup>

Todo este sistema existe para, além de fornecer a provável melhor evidência, auxiliar de maneira prática clínicos, pesquisadores e pacientes a encontrarem o melhor estudo capaz de responder à questão que possuem. Numa observação utilizada pelo Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford, num mundo ideal, cada pessoa faria sua própria revisão sistemática através da avaliação de evidências primárias (as de nível 1 na classificação de Oxford), caso haja uma revisão dentro daquele tema específico. Porém isso não é factível, tendo em vista a produção em massa de conhecimento no mundo atual.<sup>10</sup>

Para um exemplo prático, a mesma nota introdutória aos níveis de evidência utiliza a pesquisa dos termos “atrial fibrillation AND warfarin” (fibrilação atrial e varfarina) no Pubmed, obtendo-se para a época 2.175 artigos, dentre os quais haviam 7 ensaios clínicos, 366 estudos de coorte, 234 casos-controle e 196 relatos de caso. Humanamente porie impossível possuir tempo suficiente para filtrar todos estes artigos, e menos ainda para revisá-los, tornando racional iniciar a análise dos dados pela melhor evidência segundo a hierarquia: utilizar-se-ia um ou mais dos 7 ensaios clínicos.<sup>10</sup>

Tabela 2 – Diferentes combinações entre os níveis de evidência e os graus de recomendação dos estudos.

Nível	Terapia/Prevenção Etiologia/Dano	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial / Estudos de prevalência	Econômico / Decisão de análise
1a	Estudos de RS (homogeneidade*) /ou estudos ensaios clínicos randomizados (ECR)	Estudos de RS* (homogeneidade*) de estudos de coorte com controle desde o início dos casos; NDC† com validade em diferentes populações	Estudos de RS (homogeneidade*) de nível 1 em estudos diagnósticos; NDC† de estudos 1b de diferentes centros clínicos	Estudos de RS (homogeneidade*) ou estudos de coorte prospectivos	Estudos de RS (homogeneidade*) ou nível 1 de estudos com enfoque econômico
1b	Estudos individuais randomizados e controlados com estreito intervalo de confiança	Estudos individuais de coorte com > 80% de seguimento; NDC† validado em grupo populacional	Validação ‡ de estudos de coorte com bom § padrão de referência; NDC† testado em um único centro	Estudos de coorte prospectivos com bom seguimento	Análise baseada em custos clínicos ou alternativas de custos; RS* de evidências; incluindo análises de sensibilidades de várias alternativas
1c	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento ¶	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento §	Absoluta sensibilidade ** Absoluta especificidade**	Todos ou nenhum da série de casos	Estimativa de análise com absoluta estimativa de melhora ou piora††
2a	RS (homogeneidade*) de estudos de coorte	RS (homogeneidade*)/ ou outros estudos de coorte Retrospectivo ou grupo controle dos grupos de estudos clínicos randomizados	RS (homogeneidade*) estudos diagnósticos de nível 2 ou com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade*) de 2b e estudos com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade*) de estudos com enfoque econômico com nível de evidência 2 ou com melhores níveis de evidência
2b	Estudos de coorte individual (incluindo estudos randomizados de baixa qualidade, isto é, < 80% de seguimento)	Estudos de coorte retrospectivos ou de seguimento de grupo-controle de pacientes tratados por estudos clínicos randomizados; derivados de NDC† que utilizam análise de regressão ‡‡	Estudos de coorte exploratórios‡ com bom § padrão de referência (ouro); derivados de NDC† com análise de regressão dos dados ‡‡	Estudos de coorte retrospectivos, ou com pobre seguimento	Análise baseada em custos ou limitadas alternativas de revisão de evidências de estudos simples incluindo análise de sensibilidade de várias alternativas
2c	Estudos de desfechos; estudos ecológicos	Estudos de desfechos		Estudos ecológicos	Estudos de desfecho ou de auditoria
3a	RS (homogeneidade*) de estudos de casos e controles		RS (homogeneidade*) de 3b	RS (homogeneidade*) de 3b	RS (homogeneidade*) de 3b
3b	Estudos individuais de casos e controles		Estudos não consecutivos ou sem aplicar padrão-ouro de referência	Estudo de coorte não consecutivo, ou população muito limitada	Análise baseada em alternativas limitadas de custo, dados de estimativas muito pobres, mas incorporando análise de sensibilidade
4	Série de casos (ou estudos de coorte com pobre qualidade ou estudos de casos e controles §§)	Série de casos (com pobre qualidade de prognóstico), estudos de coorte ***	Estudos de casos e controles que dependem de padrão-ouro	Série de casos ou estudos que substituem o padrão-ouro	Análise de decisão com análise de sensibilidade
5	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou de princípios iniciais

Fonte: MEDEIROS e STEIN (2002)<sup>9</sup>

## UMA NOVA PROPOSTA DE EVIDÊNCIAS

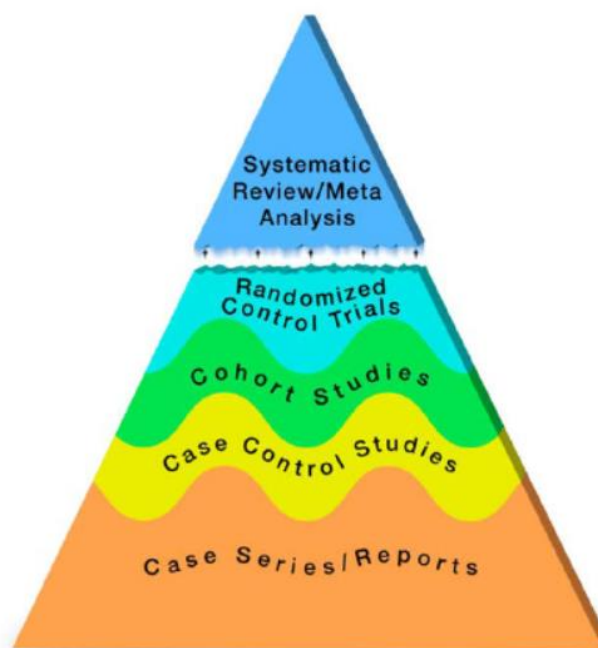
Apesar de extremamente intuitiva e correta em certos aspectos, o esquema da pirâmide tem suas limitações, não dividindo, por exemplo, a diferença entre um ensaio clínico bem conduzido comparado a outro mal realizado. Assim, o conjunto da pirâmide com o sistema de graus de recomendação pode induzir ao erro de que um ensaio clínico

de baixa qualidade venha a ser melhor ou tão bom quanto uma coorte de alta qualidade.<sup>2,</sup>

9

Em seu artigo, MURAD et al. (2016) sugere uma reformulação na pirâmide como a conhecemos, trazendo uma leve alteração que se mostra capaz de corrigir este pequeno descuido do sistema (Figura 2). Em sua nova pirâmide, ondulações entre os andares seriam responsáveis por apontar as diferentes qualidades entre os estudos de um mesmo tipo, permitindo a diferenciação de que um bom estudo de coorte poderia ser superior à um ensaio clínico ruim.<sup>3, 10</sup>

Figura 2 – A pirâmide de evidência revisitada.



Fonte: MURAD et al.<sup>3</sup>

O problema principal, entretanto, ainda não foi solucionado, visto que estudos de outros tipos tendem a ter focos distintos, e por isso são mais adequados para perguntas específicas. Em outras palavras, ensaios clínicos randomizados possuem uma grande qualidade para definir boas condutas terapêuticas, mas não são modelos de estudo próprios para avaliar a adequação de um método diagnóstico, tampouco as próprias coortes. Isso significa que, para certas perguntas, certos estudos sempre deverão ser mais indicados do que outros.<sup>3</sup>

## A ÁREA DE CIRURGIA PLÁSTICA

Como exemplo, certas pesquisas apontaram a variedade nos níveis de evidência

dentro da área de cirurgia plástica. Em um dos estudos analisando os diferentes níveis dentro de publicações realizadas num período de 20 anos, cerca de 93% dos estudos publicados em 1983 eram classificados como nível 4 ou 5 na hierarquia de evidência, relatando ainda que em 1978 foram encontrados apenas uma publicação com grau de evidência 1, e este valor teria se elevado apenas para 32 no ano de 2009.<sup>2</sup>

Mais recentemente, em 2020, uma nova publicação acusa que os estudos na área de cirurgia plástica ainda permanecem fracos sob um olhar geral, com apenas cerca de 3% (dentro o total de 826 estudos analisados) possuindo nível de evidência 1, e mais de 80% sendo classificados como níveis 4 e 5.<sup>11</sup>.

Outra análise, realizada em 2016, ainda traz o dado curioso de que 2 exames de proficiência americanos (utilizados para avaliar pontos fracos no estudo do profissional que os realiza) demonstraram que apenas cerca de 103 questões (25,8%) eram baseadas em dados de nível de evidência 1, contra 138 de nível de evidência 2 (34,5%) e 159 de nível 3 (39,8%). Além disso, dentre as 400 questões analisadas, 9 % não possuía sequer uma referência científica.<sup>12</sup>

Ainda que todas estas constatações sejam verdadeiras, é importante lembrar que a cirurgia plástica é uma das áreas que mais avança dentro da medicina. Tais dados podem servir para nos mostrar que, apesar de necessária a classificação da qualidade de um estudo, o modelo utilizado atualmente não se faz suficiente para algumas áreas, que mesmo com uma produção inferior a outras, possuem muitas vezes avanços maiores.<sup>2</sup>

## **NOVA UTILIZAÇÃO DOS NÍVEIS DE EVIDÊNCIA**

Recentemente um novo artigo se faz disponível no portal digital do Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford. Este aborda sobre o modelo de 2009, e discute sobre a decisão dos membros do próprio centro de se realizar uma revisão nos critérios até então utilizados para definir os níveis de evidência, uma vez que o sistema já se encontra há cerca de dez anos em vigor.<sup>10, 13</sup>

Primeiramente, o sistema deve contribuir para estabelecer a qualidade dos estudos, mas também deve ser fácil e simples de se utilizar, principalmente visando pacientes que desejam se informar ou profissionais de saúde que requerem a tomada de uma decisão importante e rápida durante o trabalho. Por conta disso, as diferentes combinações de “1a”, “1b” e “1c” foram simplificadas apenas para “1”.<sup>10</sup>

Em segundo lugar, termos necessários para a compreensão do novo modelo

deveriam ser compilados em um único documento para fácil consulta, contido num glossário específico. E por fim, testes de rastreio foram considerados suficientemente importantes para ter sua própria área de evidência. Além disso, foi novamente discutido que revisões sistemáticas deveriam ser enfatizadas quanto à sua importância, mas sem desconsiderar as demais evidências, visto que todas são importantes para o avanço científico.<sup>6, 10, 13</sup>

Como resultado final, uma nova tabela foi elaborada (Tabela 3). Sua organização foi feita tendo-se em mente os tipos de perguntas disponíveis a serem respondidas e qual o melhor tipo de estudo para a melhor resposta. Dessa forma, as colunas da esquerda sugerem os tipos de perguntas disponíveis a serem realizadas, bem como o foco de cada, enquanto a linha superior dá o nível da qualidade do tipo de estudo mais adequado para responder aquela pergunta.<sup>13, 14</sup>

Na prática, esta tabela emprega diferentes passos, relativos aos níveis de evidência dos artigos, que sugere sequencialmente, quais tipos de artigo científico devem ser utilizados, na ausência de um artigo de nível superior. Primeiro, usa-se os artigos do Passo 1, depois do Passo 2 e assim sucessivamente. Por exemplo, a fim de se encontrar uma boa evidência voltada para uma questão diagnóstica, o primeiro passo seria buscar um estudo de qualidade nível 1 para esta questão, sendo ele, segundo a tabela, uma revisão sistemática de estudos transversais. Na sua inexistência, o segundo passo sugere a busca por um artigo nível 2, que seria não a revisão, mas o estudo transversal em si.<sup>7, 10, 13</sup>

É, não somente interessante, como também importante perceber que, diferentemente da pirâmide, a tabela também nos proporciona métodos de estudo muito mais específicos, os quais podem ser desconhecidos para aquele que a usa. É neste momento que se faz necessário o uso de um glossário, também construído pelo centro de Oxford, pois é nele que poderão ser encontradas as definições detalhadas destes modelos.<sup>13, 15</sup>

É válido observar que, apesar da modificação, estudos de revisão sistemáticas permanecem sendo o tipo de melhor nível de evidência, uma vez que compilam e analisam uma grande quantidade de dados. A única exceção se faz para questões de prevalência local (“O quão comum é o problema?” na tabela 3), onde o levantamento local de dados se prova mais eficiente.<sup>10, 14</sup>

Também é importante levar em consideração que um alto nível de evidência não



significa que sua recomendação deverá ser levada a rigor. Para isso, a nota introdutória de Oxford aos níveis de evidência sugere a realização de algumas perguntas antes da utilização do tratamento. Segue abaixo cada uma delas, com as mesmas observações contidas no documento original:<sup>10</sup>

1 – Há uma boa razão para crer que seu paciente é semelhante aos pacientes de estudos que você obteve acesso? Ter o conhecimento da magnitude da variação dos efeitos do tratamento contribuem para responder essa questão. Estudos que apontaram maior variação nos efeitos da terapêutica utilizada tendem a apresentar um tratamento que pode não ser útil para o paciente.<sup>10</sup>

2 – O tratamento possui uma relevância clínica que supera os malefícios? Por mais que possa haver uma diferença estatística significativa, seu efeito clínico pode ser insignificante na prática (como por exemplo, a queda de 1mmHg na mensuração da pressão arterial). Via regra geral, qualquer benefício deve superar os malefícios, e é sensato trazer a discussão de maneira aberta ao paciente para que este também participe da decisão, visto que normalmente tal escolha pode envolver julgamentos de valor por parte dele.<sup>5</sup>

3 – Existe um outro tratamento melhor? Certas terapêuticas podem fornecer melhores efeitos benéficos e uma menor quantidade ou intensidade dos maléficos. Da mesma forma, certos tratamentos também podem apenas fornecer um perfil distinto de benefício e malefício. Uma dor nas costas pode receber a indicação de cirurgia a partir de uma revisão sistemática, mas se exercício físico é útil, esta pode ser uma opção mais aceitável para o paciente do que arriscar no procedimento cirúrgico como primeira opção.<sup>10</sup>

4 – Os valores do paciente e as circunstâncias em que ele se encontra são compatíveis com a aplicação do tratamento? Se as crenças religiosas de um paciente o previnem de concordar com a realização de uma transfusão sanguínea, conhecer os benefícios e riscos do tratamento não é do interesse dele. Decisões deste tipo são comuns na prática médica, como na oncologia, onde discutir acerca da dose de radiação para tratar homens com câncer de próstata que optaram pela radioterapia é rotina.<sup>10</sup>

Fica claro então que a proposta da nova tabela é tanto para sugerir uma forma prática de se buscar o melhor estudo para responder uma questão específica, quanto orientar a melhor maneira do próprio pesquisador em selecionar o método mais adequado para sua pesquisa. Para questões que visam avaliar prognóstico, por



exemplo, por vezes questões semelhantes à “O que aconteceria se não instituíssemos tratamento?” tendem a ser utilizadas. Estas seriam mais adequadamente respondidas por estudos de coorte, porém, em sua ausência, modelos como relatos de caso ou caso-controle seriam mais indicados.<sup>13, 14</sup>

TABELA 3 – Nova tabela dos níveis de evidência

Questão	Passo 1 (Nível 1*)	Passo 2 (Nível 2*)	Passo 3 (Nível 3*)	Passo 4 (Nível 4*)	Passo 5 (Nível 5)
O quão comum é o problema? (Epidemiológico)***	Pesquisas com amostras randomizadas locais e atuais (ou censos)	Revisão sistemática de pesquisas que permitem a correspondência entre as circunstâncias e o local**	Amostra local não randômica**	Relato de caso**	N/A
O diagnóstico ou teste de monitoramento é adequado? (Diagnóstico)	Revisão sistemática de estudos transversais com referência aplicada em padrão consistente e com cegueira	Estudo transversal individual com referência aplicada em padrão consistente e com cegueira	Estudos não consecutivos ou estudos sem padrão de referência aplicado com consistência**	Estudo de caso-controle ou “referência padrão pobre ou não independente”***	Mecanismo básico de raciocínio
O que acontecerá se não instituímos um tratamento? (Prognóstico)	Revisão sistemática de estudos de coorte em fase inicial ou prévia a manifestação de condições específicas (inception)	Estudos de coorte em fase inicial ou prévia a manifestação de condições específicas*	Estudo de coorte ou braço controle de ensaio clínico randomizado	Estudos de relato de caso ou caso-controle ou coorte prognóstica de baixa qualidade**	N/A
A intervenção ajuda? (Benefício do tratamento)	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados ou ensaios N-DE-1	Ensaio clínico randomizado ou estudo observacional com efeito dramático	Coorte controlada não randomizada/estudo de acompanhamento**	Estudos de relato de caso ou caso-controle, ou estudos controlados historicamente**	Mecanismo básico de raciocínio
Quais são os danos COMUNS? (Malefício do tratamento)	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados ou de estudos caso controle aninhado, ensaios N-DE-1 com o paciente do qual você está gerando a questão, ou estudo observacional de efeito dramático	Ensaio clínico randomizado individual ou (excepcionalmente) estudo observacional de efeito dramático	Coorte controlada não randomizada/estudo de acompanhamento (vigilância pós comercialização) considerando que haja valores adequados para evitar dano comum. (Para danos a longo prazo a duração do acompanhamento deve ser suficiente.)**	Estudos de relato de caso, caso-controle ou estudos controlados historicamente**	Mecanismo básico de raciocínio
Quais são os danos RAROS? (Malefício do tratamento)	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados ou ensaios N-DE-1	Ensaio clínico randomizado ou (excepcionalmente) estudo observacional de efeito dramático		Estudos de relato de caso, caso-controle ou estudos controlados historicamente**	Mecanismo básico de raciocínio
Vale a pena utilizar este teste (de detecção precoce)? (Triagem)	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados	Ensaios clínicos randomizados	Coorte controlada não randomizada/estudo de acompanhamento**	Estudos de relato de caso, caso-controle ou estudos controlados historicamente**	Mecanismo básico de raciocínio

 Fonte - OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".<sup>14</sup>

\* O nível pode diminuir com base na qualidade do estudo, imprecisões (o estudo PICO não corresponde às questões PICO), devido à inconsistência entre estudos, ou porque o tamanho do efeito absoluto é muito pequeno; Da mesma forma, o nível também pode aumentar se houver um tamanho de efeito grande ou muito grande.

\*\* Como sempre, uma revisão sistemática geralmente é melhor do que um estudo individual.

\*\*\*A tabela original não cita o exemplo “ (epidemiológico) ” para resumir a questão, tendo sido adicionada por mera conveniência do autor deste trabalho

## CONCLUSÃO

A hierarquia dos níveis de evidência foi por um bom tempo utilizada como uma classificação suficiente para definir a qualidade das diferentes produções científicas publicadas ao redor do mundo, e sempre favoreceu estabelecer um avanço científico propício, assim como guiou diversos profissionais de saúde para que pudessem aperfeiçoar seu conhecimento técnico e melhorar suas práticas clínicas. Entretanto, estudos recentes nos fazem perceber que esta classificação possui algumas limitações capazes de fazer o profissional de saúde desconsiderar estudos de menor nível de evidência sem antes julgar a real qualidade dos dados por eles expostos.

Novas opções foram propostas para contornar tais limitações, mas muitas das vezes, resolviam apenas uma pequena parcela do problema, contornando certos detalhes e ignorando outros. Por conta disso, a recente nova sugestão de substituir a hierarquia por uma tabela informativa ajuda a corrigir boa parte das limitações. Estudos passam a ter suas próprias qualidades a partir de diferentes áreas, não sendo limitada a qualidade de uma pesquisa apenas pelo método utilizado, mas sim pelo tipo de dado que ela fornece.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sheridan DJ, Julian DG. Achievements and limitations of evidence-based medicine. *Journal of the American College of Cardiology - Brasil et al. "Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis"*. 2016, v. 68, n. 2, p. 204-213.
2. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plastic and reconstructive surgery*, 2011, v. 128, n. 1, p. 305.
3. Murad MH, et al. New evidence pyramid. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 2016, v. 21, n. 4, p. 125-127.
4. Georgia State University - Research Guides; Literature Reviews: Types of clinical study designs; Disponível em: <https://research.library.gsu.edu/c.php?g=115595&p=755213>; Acessado em: 06/03/2021 às 09:14h
5. Hemingway P; Brereton N. What is a systematic review? What is, 2009, p. 1-8. Disponível em: <http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/Syst-review.pdf>; Acessado em: 06/03/2021 às 10:32h
6. Camargo LMA, Silva RPM, de Oliveira MDU. Tópicos de metodologia de pesquisa: Estudos de coorte ou coorte prospectivo e retrospectivo. *Journal of Human Growth and Development*, 2019, v. 29, n. 3, p. 433.
7. de Oliveira MAP, Parente RCM. Estudos de coorte e de caso-controle na era da medicina baseada em evidência. *Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery*,

- Rio do Janeiro, 2010, v. 3, n. 3, p. 115-25.
8. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plastic and reconstructive surgery*, 2010, v. 126, n. 6, p. 2234.
  9. Medeiros LR, Stein A. Níveis de evidência e graus de recomendação da medicina baseada em evidências. *Revista AMRIGS*, 2002, v. 46, n. 1, p. 2.
  10. Howick J, et al. "The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>; Acessado em: 06/03/2021 às 08:43h
  11. Eggerstedt, M, et al. (2020). Level of Evidence in Facial Plastic Surgery Research: A Procedure-Level Analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*. doi:10.1007/s00266-020-01720-3
  12. Silvestre J, et al. Low Levels of Evidence on the Plastic Surgery In-Service Training Exam. *Plastic and reconstructive surgery*, 2016, v. 137, n. 6, p.
  13. Howick J, et al. "Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)". Oxford Centre for Evidence - Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>; Acessado em: 06/03/2021 às 12:00h.
  14. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence - Based Medicine. (OCEBM Table of Evidence Working Group = Howick J, et al.) Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>; Acessado em: 06/03/2021 às 13:55h
  15. Law K, Howick J. Ocebmglossary; Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/glossary>; acessado em: 06/03/2021 às 14:26h

# MANEJO DA DEPRESSÃO EM PACIENTES COM CÂNCER

## MANAGEMENT OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH CANCER

*Antonio B. G. Neto<sup>1</sup>; Marcos J. R. Argôlo<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

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

### RESUMO

**Introdução:** A prevalência de depressão maior varia aproximadamente de 16% a 38% em pacientes com câncer e 58% dos pacientes apresentam pelo menos algum sintoma depressivo. A importância de detectar e tratar a doença depressiva reside não apenas no alívio do sofrimento psíquico e qualidade de vida, mas também nos serviços de saúde e custos sociais. **Objetivo:** Expor as evidências científicas acerca do manejo da depressão em pacientes com câncer. **Métodos:** Foi realizada pesquisa nas plataformas DeCS, MeSH e em seguida no MEDLINE buscando artigos relacionados ao tema. Foram incluídos ECCR, Revisões Sistemáticas e Meta-Analysis e foram aplicados critérios de inclusão e exclusão sobre os artigos, sendo 15 artigos elegidos para essa revisão. **Resultados:** Foram analisados cinco ensaios clínicos controlados e randomizados que abordaram intervenções realizadas utilizando terapia cognitiva comportamental (TCC) ou consultas que abordavam os aspectos psicológicos dos pacientes. Dos cinco ensaios clínicos analisados, um abordou pacientes com estágios avançados de cânceres com baixas taxas de sobrevida e de caráter incurável, dois artigos abordaram intervenções realizadas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, outro estudo abordou pacientes com câncer de mama e o último estudo analisado abrangeu homens com câncer de próstata. Os resultados indicaram associação positiva das terapias pautadas na fala sobre a redução de sintomas depressivos. **Conclusões:** Apesar da heterogeneidade amostral do estudo foram encontrados resultados positivos na adoção de psicoterapia nos pacientes diagnosticados com câncer, entretanto mais estudos são necessários para indicar o melhor momento de início da terapia e a quantificação do impacto da terapia no manejo desses pacientes.

**Palavras-chave:** “Depressão”, “Manejo Psicológico”, “Neoplasias Malignas”, “Câncer”, “Tumores Malignos”.

## ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of major depression ranges from approximately 16% to 38% in cancer patients and 58% of patients have at least one depressive symptom. The importance of detecting and treating depressive illness lies not only in relieving psychological distress and quality of life, but also in health services and social costs. **Objective:** To expose scientific evidence about the management of depression in cancer patients. **Methods:** Research was carried out on the platforms DeCS, MeSH and then on MEDLINE looking for articles related to the theme. ECCR, Systematic Reviews and Meta-Analysis were included and inclusion and exclusion criteria were applied to the articles, with 15 articles chosen for this review. **Results:** Five controlled and randomized clinical trials that addressed interventions performed using cognitive behavioral therapy (CBT) or consultations that addressed the psychological aspects of patients were analyzed. Of the five clinical trials analyzed, one addressed patients with advanced stages of cancer with low survival rates and an incurable character, two articles addressed interventions performed in patients with head and neck cancer, another study addressed patients with breast cancer and the last study analyzed covered men with prostate cancer. The results indicated a positive association of therapies based on speech about the reduction of depressive symptoms. **Conclusions:** Despite the sample heterogeneity of the study, positive results were found in the adoption of psychotherapy in patients diagnosed with cancer, however more studies are needed to indicate the best time to start therapy and quantify the impact of therapy on the management of these patients.

**Keywords:** *"Depression", "Psychological Handling", "Malignant Neoplasms", "Cancer", "Malignant Tumors".*

## INTRODUÇÃO

Até um terço dos pacientes fisicamente enfermos atendidos em hospitais apresentam sintomas depressivos. O papel da depressão na doença física é reconhecido e abordado por muitos autores, sendo as doenças com maior prevalência de depressão maior relatadas da seguinte forma: doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla, epilepsia, asma, doenças na coluna vertebral, câncer, DPOC, enxaqueca, artrite reumática, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, diabetes mellitus e doenças cardíacas. Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente pelos aspectos psicológicos do câncer devido ao seu grave impacto na qualidade de vida desses



pacientes (QV).<sup>1</sup> Além disso, o risco de depressão na população após o diagnóstico de câncer é maior em comparação com a população sem diagnóstico, e a prevalência de depressão maior diagnosticada por entrevista padronizada varia aproximadamente de 16% a 38% nesses pacientes e 58% dos pacientes com câncer apresentam algum sintoma depressivo.<sup>2,3</sup> A depressão não apenas representa um fardo psicológico para adultos com câncer, mas também traz consequências comportamentais negativas para a saúde, incluindo a não adesão a regimes médicos, aumento do uso de serviços de internação e emergência, retardo no retorno ao trabalho, elevadas taxas de ideação suicida ou até mesmo suicídio de fato, aumento da mortalidade e redução das taxas de sobrevivência em cinco anos.<sup>2,3</sup>

A depressão pode ser particularmente difícil de detectar em pacientes que sofrem de câncer, especialmente aqueles com doença terminal, e é difícil de distinguir de 'tristeza' relacionada ao diagnóstico de câncer, ao tratamento ou a abordagem do fim da vida.<sup>4,5</sup> Também existem dificuldades em decidir quais sintomas somáticos podem ser atribuídos ao câncer e suas consequências, e quais podem ser devidos à depressão. Angústia psicológica, incluindo problemas de adaptação, ansiedade e depressão, normalmente ocorre em muitos pontos ao longo da trajetória do câncer e pode ser exacerbada por dor física, os efeitos do tratamento, dificuldades familiares e preocupações financeiras.<sup>4</sup>

Os tratamentos atuais para a depressão em sobreviventes do câncer incluem intervenções farmacológicas e psicoterapia. Para muitos, esses tratamentos são seguros, eficazes e oferecem benefícios significativos e para outros, eles podem ter utilidade limitada devido a fatores pessoais, comportamentais ou biológicos. Por exemplo, aqueles com câncer de cabeça e pescoço podem apresentar prejuízo na capacidade de comunicação, dificultando a psicoterapia. Da mesma forma, agentes farmacológicos, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), podem ser contraindicados para alguns sobreviventes submetidos a certas terapias anti-hormonais. Portanto, embora os tratamentos existentes para a depressão beneficiem muitos sobreviventes do câncer, eles não beneficiam a todos e podem até mesmo ter efeitos colaterais negativos.<sup>4</sup> Além disso, sobre as terapias não farmacológicas, como exercício físico, dança, musicoterapia, massagem ou a combinação delas, essas não foram estudadas de uma maneira abrangente de forma a quantificar ou realizar comparabilidade quanto às suas eficácias.<sup>6</sup>

A importância de detectar e tratar a doença depressiva em pacientes com câncer reside não apenas no alívio do sofrimento psíquico e seu impacto na qualidade de vida, mas também nos consequentes serviços de saúde e custos sociais.<sup>4</sup> À luz do impacto generalizado da depressão, é essencial investigar quais intervenções são eficazes na redução da depressão entre pacientes com câncer e determinar quais abordagens são mais promissoras.<sup>2</sup>

## **OBJETIVO**

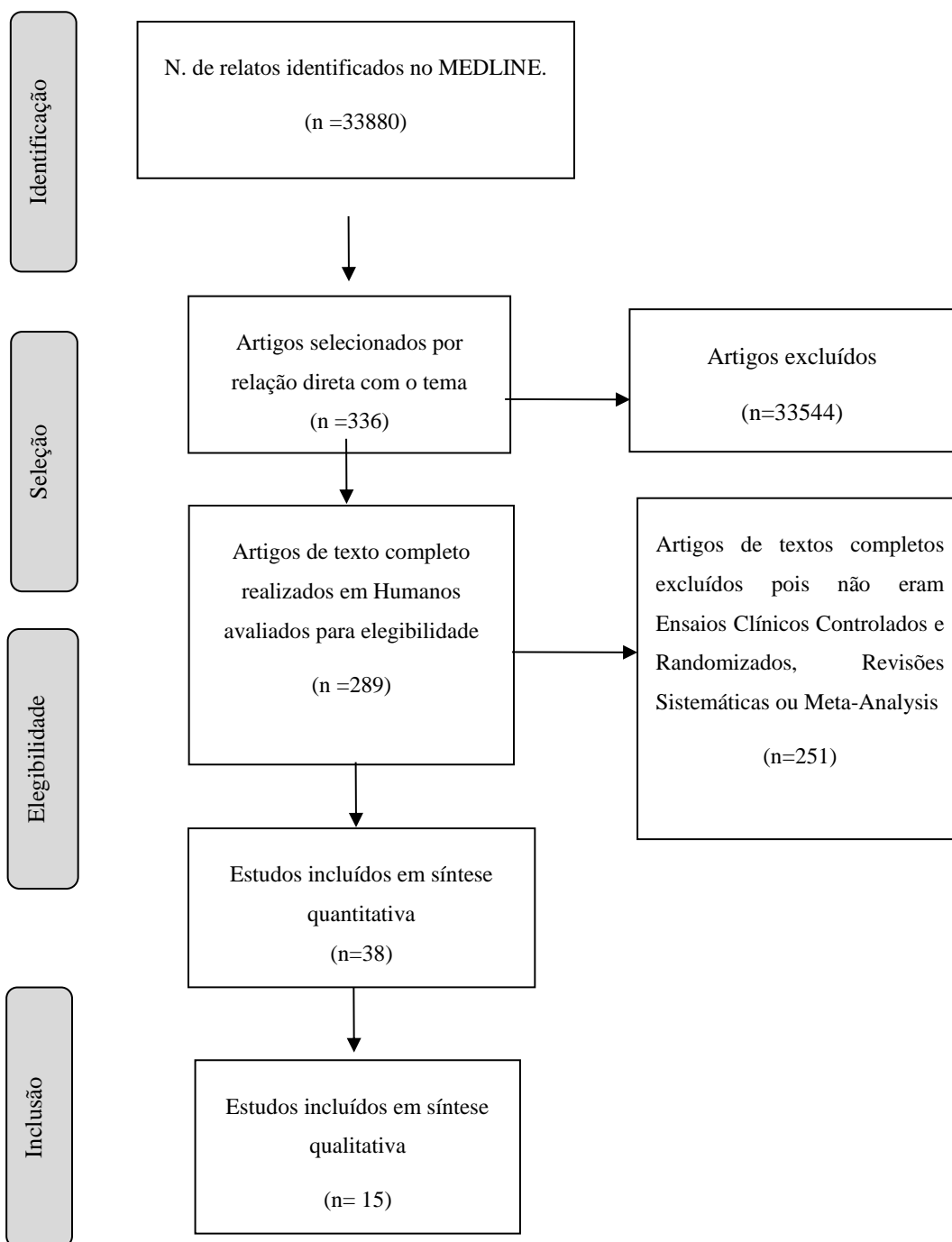
Expor as evidências científicas acerca do manejo da depressão em pacientes com câncer.

## **MÉTODOS**

Para o desenvolvimento dessa revisão de literatura foi realizada uma pesquisa no Descritor em Ciência da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH) para achar as seguintes palavras-chave e suas variantes: “Depressão”, “Neoplasias Malignas”, “Câncer”, “Tumores Malignos”, “Manejo Psicológico”. Elas foram utilizadas nessa revisão para serem aplicadas na pesquisa realizada na base de dados indexadora MEDLINE. A seguinte frase de pesquisa: (Depressions OR "Depressive Symptoms" OR "Emotional Depression") AND (Cancer OR "Malignant Neoplasm" OR Malignancy OR "Malignant Tumors") AND ("Disease management" OR therapeutic OR therapy OR treatment) encontrou 33880 artigos.

A pesquisa foi restringida a artigos que possuíam apenas os termos aplicados na busca presentes no seu título, dessa forma o número de artigos encontrados foi de 336. Ainda foram selecionados os filtros “humans”, sendo excluídos 47 estudos e após seleção dos filtros “RandomizedControlledTrial”, “Meta-Analysis” e “Systematic Review”, restaram 38 artigos. Três artigos foram excluídos porque possuíam data de publicação anterior ao ano de 2006. Dos 35 artigos que restaram, 15 foram excluídos pois o tema abordado nesses artigos não contemplava o objetivo dessa revisão, dois artigos publicados se referiam ao mesmo estudo controlado e randomizado sendo excluído o que apresentava resultados menos completos, quatro estudos não abordavam claramente os métodos utilizados para seleção de grupo amostral.

**Figura 01:** Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



## RESULTADOS

Foram analisados cinco ensaios clínicos controlados e randomizados que abordaram intervenções realizadas utilizando terapia cognitiva comportamental ou consultas que abordavam os aspectos psicológicos dos pacientes. Dos cinco ensaios

clínicos analisados, um abordou pacientes com estágios avançados de cânceres com baixas taxas de sobrevivência e de caráter incurável, dois artigos abordaram intervenções realizadas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, outro estudo abordou pacientes com câncer de mama e o último estudo analisado abrangeu homens com câncer de próstata.

O estudo Pre-Palliative Emotional Care (PREPArE) teve o objetivo de desenvolver uma estratégia para preparar os pacientes antes de sua primeira visita a um serviço de cuidados paliativos (CP). A hipótese do trabalho era que entre os pacientes não deprimidos com câncer avançado iniciando a quimioterapia paliativa de primeira linha, o fornecimento precoce de CP estaria associado a taxas mais baixas de sintomas depressivos em comparação com o tratamento padrão do câncer. A inclusão de uma intervenção psicossocial breve baseada na terapia cognitiva comportamental (TCC) seria viável e ajudaria a reduzir as taxas de sintomas depressivos quando sistematicamente combinada com CP precoce. Grupos de 19, 22 e 22 pacientes foram alocados nos braços A, B e C, respectivamente: A (intervenção) - uma breve intervenção psicossocial baseada na TCC + CP precoce combinada com o tratamento padrão do câncer; B (intervenção) - CP precoce combinado com tratamento padrão do câncer; e C (controle) - tratamento padrão do câncer. Alguns critérios de inclusão para realização desse estudo foram possuir idade  $\geq 18$  e  $<75$  anos; consciência do diagnóstico de câncer; início da quimioterapia paliativa de primeira linha; Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (ECOG-PS)  $\leq 2$ ; expectativa de vida  $\geq 6$  a  $<24$  meses (de acordo com a opinião do oncologista clínico); exibir cânceres de características incuráveis, metastáticos ou recorrentes. Em relação aos sintomas depressivos, a análise da diferença nas médias e tamanhos do efeito entre os braços do estudo mostrou que os pacientes submetidos à intervenção experimental (braço A) pioraram em comparação com os braços B e C. Por sua vez, o braço A teve melhores resultados no funcionamento emocional em comparação com o braço B. A tendência dos pacientes submetidos à intervenção psicossocial de exibir escores mais altos de depressão ao longo do tempo em comparação com os outros dois braços foi um achado significativo e inesperado. O estudo concluiu que a intervenção psicossocial e educacional sistemática não foi capaz de reduzir os escores de depressão após 90 dias ou ao longo do tempo em pacientes que iniciaram a quimioterapia paliativa de primeira linha.<sup>7</sup>

Outro estudo analisou 205 pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP),

sendo aleatoriamente designados para intervenção ( $n = 103$ ) ou tratamento usual ( $n = 102$ ), com estratificação por gênero e estágio do tumor. A intervenção consistia em seis sessões bimestrais de terapia com duração de 45 minutos, focando no problema com o objetivo de ajudar os pacientes a controlar as consequências físicas, psicológicas e sociais do CCP e seu tratamento, sendo conduzido por enfermeiras e oferecido em combinação com visitas regulares de acompanhamento médico no University Medical Centre Utrecht, na Holanda. O desfecho primário foi sintomas depressivos em 1 ano após o diagnóstico. Como resultado foi demonstrado que um ano após o tratamento de CCP, os níveis de sintomas depressivos foram significativamente mais baixos no grupo de intervenção do que no grupo controle na amostra total e no subgrupo de pacientes com níveis elevados de sintomas depressivos, a intervenção foi viável e eficaz na redução dos sintomas depressivos em pacientes com CCP 1 ano após o tratamento e especialmente em pacientes com níveis elevados de sintomas depressivos.<sup>8</sup>

Ainda analisando ensaios clínicos conduzidos com pacientes com câncer de CCP um estudo conduzido com 35 pacientes com níveis elevados de transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), depressão ou ansiedade foram randomizados para sete sessões individuais de terapia cognitivo-comportamental (TCC) multimodal ou intervenção de aconselhamento de suporte não diretivo (SC), simultaneamente a radioterapia. PTSD, ansiedade e sintomas depressivos (desfechos primários) e avaliações relacionadas ao câncer e qualidade de vida (desfechos secundários) foram avaliados na pré-intervenção, 1 mês, 6 meses e 12 meses pós-intervenção por entrevistas clínicas diagnósticas e questionários validados de autorrelato. Como resultado das intervenções, TCC e CS foram consideradas iguais em seus efeitos na redução de PTSD e sintomas de ansiedade, tanto a curto quanto a longo prazo. No entanto, até 67% dos pacientes no programa de TCC deixaram de apresentar PTSD clínico ou subclínico, ansiedade e/ou depressão 12 meses após o tratamento, em comparação com 25% dos pacientes que receberam apenas SC.<sup>9</sup>

Em um estudo conduzido com 240 mulheres recrutadas após 2-10 semanas da realização de cirurgia oncológica para câncer de mama não metastático (BCa) com Estágio 0-IIIb foram randomizadas para um grupo de intervenção com gerenciamento de estresse por meio a terapia cognitivo-comportamental (TCC) de 10 semanas ou um grupo de controle psicoeducacional de 1 dia. As mulheres foram contatadas novamente 5 anos após a inscrição no estudo e convidadas a participar do estudo de

acompanhamento, sendo incluídas 130 pacientes. A sintomatologia depressiva foi avaliada usando a escala Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) e os participantes atribuídos a TCC relataram significativamente menos sintomas depressivos no acompanhamento de cinco anos em comparação com aqueles no grupo de controle. Intervenções psicossociais no início do tratamento podem influenciar o bem-estar psicológico de longo prazo em sobreviventes de BCa.<sup>10</sup>

Outro ensaio clínico controlado randomizado de dois braços incluiu 331 homens com câncer de próstata randomizados para a intervenção ( $n = 166$ ) ou cuidado usual ( $n = 165$ ). A intervenção foi composta por quatro consultas em grupo e uma individual, todas realizadas por enfermeiras especialistas em uro-oncologia. Os desfechos primários foram sintomas ansiosos e depressivos avaliados pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Supportive Care Needs Survey-SF34 Revised e ainda foram avaliadas as preocupações relacionadas ao tratamento com a Escala de Tratamento do Câncer e a qualidade de vida com o Índice Expandido do Câncer de Próstata-26. As avaliações ocorreram antes e no final de 6 meses após a radioterapia. A análise indicou que as consultas em grupo tiveram um efeito benéfico sobre os sintomas depressivos, e sobre preocupações com procedimentos relacionados ao tratamento do câncer. As consultas em grupo não tiveram um efeito benéfico significativo na ansiedade generalizada atendidas e na qualidade de vida específica do câncer de próstata. Em comparação com as consultas individuais oferecidas como parte do tratamento usual, a intervenção fornece um meio de prover educação ao paciente e está associada a reduções modestas nos sintomas depressivos e preocupações com procedimentos.<sup>11</sup>

## DISCUSSÃO

A depressão é um efeito colateral angustiante do câncer e do seu tratamento e sua prevalência varia de acordo com o local anatômico acometido. As taxas de depressão no câncer de cabeça e pescoço tendem a ser as mais altas (25% -52%), enquanto o câncer de pâncreas, fígado, cólon, pulmão, cérebro, bexiga/rim e linfoma de Hodgkin estão todos associados a taxas mais baixas que variam de 7 % – 9,7% e as taxas de prevalência do câncer de próstata antes do tratamento, durante e após o tratamento são de 17,27%, 14,7% e 18,44%, respectivamente. Já a prevalência de depressão entre sobreviventes do câncer de mama varia muito e está entre 1,5% a 46%.<sup>5, 12</sup> A depressão é caracterizada por sentimentos de tristeza, desesperança, alterações no sono e no apetite, retardo psicomotor e afastamento do contato social e

muitas vezes essas características não são valorizadas como sintomas. Esse quadro psicossomático causa redução da qualidade de vida (QV), funcionamento social e ocupacional prejudicado e surtos intermitentes de sofrimento. A depressão também está associada à obesidade, diabetes e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.<sup>5</sup> Para alguns, a depressão clínica também está associada à não adesão ao tratamento do câncer e à redução da sobrevida. Assim, a depressão afeta negativamente a saúde física e psicológica de muitos sobreviventes, sendo muitas vezes subdiagnosticada nessa população por ser confundida com reações emocionais ao próprio diagnóstico.<sup>12</sup>

Existem fatores de confusão na avaliação da depressão em pacientes com câncer. A distinção entre tristeza ou luto normal e sintomas que indicam um episódio depressivo não está bem definida, uma fase de redução do humor ou depressão é considerada parte do enfrentamento saudável do luto. Além disso, os padrões de reação podem ocorrer novamente à medida que a doença progride, por falha do tratamento ou pela descoberta de metástases. Portanto, os critérios de tempo podem, também, não capturar a dinâmica da progressão da doença. Um segundo fator de confusão é a falta de especificidade dos sintomas depressivos.<sup>1,4</sup> Os critérios CID-10 e DSM-IV para episódios depressivos incluem sintomas que também estão frequentemente presentes em pacientes com câncer, por exemplo, perda de apetite, níveis baixos de energia ou distúrbios do sono.<sup>1</sup> Portanto, a definição de depressão em pacientes com câncer e em doenças físicas é ambígua. Sugere-se, dessa forma, identificar os pacientes por seus sintomas e não por uma síndrome clínica, pois a capacidade de detectar casos de episódio ou transtorno depressivo pode ser menos importante do que a capacidade de detectar sintomas depressivos remediáveis com tratamento.<sup>1,4</sup> Várias abordagens foram desenvolvidas para resolver o problema do diagnóstico de depressão em pacientes com câncer. Por exemplo, a abordagem substitutiva sugere que todos os sintomas físicos/somáticos (mudança no apetite/peso, distúrbios do sono, fadiga, perda de energia, diminuição da capacidade de pensar ou de concentração) são substituídos por sintomas não somáticos (choro, aparência deprimida, social retirada, fala diminuída, taciturno, autopiedade, pessimismo, falta de reatividade, embotamento). Estes são conhecidos como critérios Endicott. Portanto, os critérios estabelecidos para depressão podem não ser mais adequados para detectar indicações terapêuticas em pacientes com câncer do que a presença de sintomas depressivos.<sup>1</sup>



Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da depressão em pacientes diagnosticados e sobreviventes do câncer. Alguns apresentam ajuste psicológico deficiente a sintomas específicos (por exemplo, sexual, ritmo intestinal, fadiga), à gravidade dos sintomas (por exemplo, dor, fadiga), ao próprio tratamento (por exemplo, cirurgia e desfiguração na cabeça, pescoço e câncer de mama), ou a um prognóstico ruim de câncer.<sup>4,5</sup> Da mesma forma, a quimioterapia causa queda de cabelo, náuseas, ganho de peso e efeitos na fertilidade e sexualidade, que podem ser percebidos como angustiantes. Para outros, os tratamentos causam hipotireoidismo, desequilíbrios eletrolíticos ou anemia que podem aumentar o risco de um episódio depressivo. Agentes como esteroides e interferon estão associados ao desenvolvimento de depressão e intervenções de depleção de estrogênio podem alterar a serotonina, aumentando assim o risco de depressão. Por fim, fatores de estilo de vida, como uso de tabaco e álcool, também podem contribuir para o risco de depressão, enquanto a falta de suporte emocional e social pode fazer com que os outros se sintam isolados e sozinhos.<sup>5</sup>

A tendência encontrada em certos trabalhos quando os pacientes são submetidos à intervenção psicossocial de exibir escores mais altos de depressão ao longo do tempo em comparação com outros braços que não envolvem esse tipo de intervenção é um achado inesperado.<sup>8,13</sup> De acordo com alguns estudos, o *debriefing*, ou seja, falar sobre algum evento traumático imediatamente após sua ocorrência, pode intensificar os sintomas desconfortáveis e nesses casos, deve-se considerar o fato de que um diagnóstico de câncer está relacionado a um evento significativamente traumático, particularmente no caso de doença avançada e incurável. Com base nisso, o tempo de aplicação da intervenção psicossocial, ou seja, imediatamente após o diagnóstico de recidiva/progressão câncer, pode agravar alguns aspectos emocionais, mas é necessário mais estudo para conseguir concluir se esse achado é um aspecto do câncer com prognóstico ruim ou se é um achado isolado de grupos amostrais específicos

8

Outros resultados encontrados após intervenções psicoterapêuticas indicam benefícios consistentes para o tratamento dos sintomas depressivos e maior diminuição dos sintomas nos pacientes que apresentavam quadros mais graves de depressão, na maioria das vezes, os pacientes que apresentam mais sintomas físicos também apresentam níveis mais elevados de sintomas depressivos, sendo esses pacientes, os mais beneficiados das intervenções psicoterapêuticas.<sup>4,9,14</sup> As intervenções

psicoterapêuticas também mostram efeitos benéficos sobre alguns sintomas físicos, como a percepção da dor, dificuldade de deglutição.<sup>9</sup>

Além disso, alguns cânceres, geram efeitos colaterais relacionados à aparência (por exemplo, perda de cabelo no couro cabeludo e sobrancelhas ou cílios, pele irritada ou formação de cicatriz) durante o tratamento médico. No caso do câncer de mama essas mudanças na aparência induzidas pelo tratamento foram consideradas a principal razão de sofrimento e foram associadas a uma série de resultados psicológicos negativos, tangendo pontos na imagem corporal, bem-estar psicossocial e qualidade de vida.<sup>4,6,15</sup> Um estudo utilizou uma intervenção pautada em cuidados com a beleza, submetendo as pacientes a oficinas de maquiagem, sessões fotográficas e cuidados com a pele mostrando diminuição significativa dos sintomas de depressão melhora da qualidade de vida e a autoestima imediatamente e no médio prazo com intervenções fora do ambiente hospitalar com baixo custo.<sup>15</sup> As terapias não farmacológicas (NPTs), por definição, são aqueles tratamentos que não são regidos com uso de drogas, elas buscam a melhora da saúde dos pacientes agindo no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal. As terapias de fala, que podem incluir reunião com um conselheiro, um educador de saúde e/ou sobreviventes ou intervenções baseadas na atividade física (dança, exercício), ou expondo o corpo a um determinado contato ou estímulo (massagem, música), ou combinações de estratégias, incluindo tarefas recreativas e artísticas têm sido usados como adjuvantes em pacientes com câncer, mostrando efeitos na redução de comorbidades importantes, como fadiga, deterioração da qualidade de vida e funções cognitivas.<sup>6</sup>

A revisão possui pontos fortes que levam a resultados que indicam associação positiva das terapias não farmacológicas, pautadas na fala como a TCC, sobre a redução de sintomas depressivos. Mas para interpretação dos resultados desse estudo é importante levar em consideração a alta heterogeneidade amostral sobre os diferentes tipos de câncer estudados.<sup>7,8,9,10,11</sup> Entretanto, é um caminho disponível a ser buscado e que merece atenção de grandes pesquisadores para melhor associação da psicoterapia na prática clínica com esses pacientes.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os sintomas depressivos possuem alta prevalência em pacientes que sofrem de

comorbidades com prognósticos graves ou crônicos e nos últimos anos o número de estudos que abordavam a temática da depressão em pacientes diagnosticados com câncer cresceu. A depressão impacta não só na qualidade de vida desses pacientes, mas também pode impactar negativamente em outros aspectos como na adesão dos tratamentos médicos instituídos. Todos os ensaios clínicos analisados utilizaram métodos baseados na psicoterapia, buscando a redução dos sintomas depressivos nos pacientes a curto ou a longo prazo, sendo obtida uma associação positiva das intervenções sobre os sintomas da depressão. Uma questão particularmente interessante analisada seria a busca do melhor momento para início das intervenções posteriormente ao diagnóstico da doença. Foi apontado a similaridade da descoberta do câncer a um evento traumático, o que levaria a uma associação negativa da intervenção quando muito precoce, forçando o paciente a vivenciar o estresse vivido no trauma do diagnóstico, não sendo proveitosa para alguns indivíduos a terapia nesse momento.

Outro ponto importante seria evidenciar a heterogeneidade de cânceres analisados nessa revisão. Ter obtido uma visão mais generalista do impacto positivo das terapias não farmacológicas sobre os diversos tipos de câncer pode beneficiar muitos pacientes, entretanto, assim como as terapias não farmacológicas são diversas e a individualização da escolha do melhor tipo de terapia adotada para cada sujeito pode trazer maior benefício em seu tratamento, alguns cânceres possuem impactos mais específicos, sendo necessários estudos com grupo amostral menos heterogêneo para conseguir chegar a resultados mais particularizados.

À luz do custo psicológico, comportamental e econômico da depressão, bem como seu impacto na saúde de pacientes com câncer, justifica-se uma atenção intensiva ao desenvolvimento e disseminação de intervenções eficazes e acessíveis para pacientes com câncer, sendo necessário estudos mais aprofundados.

## **CONFLITO DE INTERESSE**

Não há conflitos de interesse.

## **REFERÊNCIAS**

1. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2013; 13:140.
2. Hart SL, Hoyt MA, Diefenbach M, et al.; Meta-analysis of efficacy of interventions for

- elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(13):990-1004.
3. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, et al.; The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(1):e30955.
  4. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2006; 94(3):372-90
  5. Craft LL, Vaniterson EH, Helenowski IB, et al.; Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(1):3-19.
  6. Coutiño-Escamilla L, Piña-Pozas M, Guimaraes-Borges G, et al.; Non-pharmacological interventions to reduce depressive symptoms in women with breast cancer. *Salud Publica Mex.* 2019; 61(4):532-41.
  7. do Carmo TM, Paiva BSR, de Oliveira CZ, Nascimento MAS, et al.; The feasibility and benefit of a brief psychosocial intervention in addition to early palliative care in patients with advanced cancer to reduce depressive symptoms: a pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer.* 2017; 17(1):564.
  8. van der Meulen IC, May AM, Ros WJ, et al.; One-year effect of a nurse-led psychosocial intervention on depressive symptoms in patients with head and neck cancer: a randomized controlled trial. *Oncologist.* 2013;18(3):336-44.
  9. Kangas M, Milross C, Taylor A, Bryant RA. A pilot randomized controlled trial of a brief early intervention for reducing posttraumatic stress disorder, anxiety and depressive symptoms in newly diagnosed head and neck cancer patients. *Psychooncology.* 2013; 22(7):1665-73.
  10. Stagl JM, Antoni MH, Lechner SC, et al.; Randomized controlled trial of cognitive behavioral stress management in breast cancer: a brief report of effects on 5-year depressive symptoms. *Health Psychol.* 2015;34(2):176-80.
  11. Schofield P, Gough K, Lotfi-Jam K, et al.; Nurse-led group consultation intervention reduces depressive symptoms in men with localised prostate cancer: a cluster randomised controlled trial. *BMC Cancer.* 2016; 16:637.
  12. Newby TA, Graff JN, Ganzini LK, McDonagh MS. Interventions that may reduce depressive symptoms among prostate cancer patients: a systematic review and

- meta-analysis. *Psychooncology*. 2015; 24(12):1686-93.
13. Hsieh CC, Hsiao FH. The effects of supportive care interventions on depressive symptoms among patients with lung cancer: A metaanalysis of randomized controlled studies. *Palliat Support Care*. 2017;15(6):710-23.
14. Coutiño-Escamilla L, Piña-Pozas M, Tobías Garces A, et al.; Non-pharmacological therapies for depressive symptoms in breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast*. 2019; 44:135-43.
15. Richard A, Harbeck N, Wuerstlein R, Wilhelm FH. Recover your smile: Effects of a beauty care intervention on depressive symptoms, quality of life, and self-esteem in patients with early breast cancer. *Psychooncology*. 2019; 28(2):401-7.

# ATENDIMENTO SISTEMATIZADO DE INDIVÍDUOS TRAUMATIZADOS

## SYSTEMATIZED CARE OF TRAUMATIZED INDIVIDUALS

---

*Eduardo C. L. F. Matos<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>*

---

1 Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[ed\\_matos7@hotmail.com](mailto:ed_matos7@hotmail.com)

2 Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[tccmed@unifeso.edu.br](mailto:tccmed@unifeso.edu.br)

### RESUMO:

**Introdução:** O Programa de Suporte Avançado e Vida no Trauma (ATLS: *Advanced Trauma Life Support*) é regido por uma abordagem sistematizada e concisa do atendimento inicial ao traumatizado através da avaliação da condição do doente de forma rápida, reanimação e estabilização, determinação das necessidades do doente, prestação na transferência inter-hospitalar ou intra-hospitalar. A abordagem sistematizada tem o objetivo de diminuir a mortalidade, visto que se dá prioridade ao que mais mata, sempre visando o menor intervalo de tempo para abordar a lesão de forma não definitiva.

**Objetivos:** Compreender a importância do atendimento sistematizado ao indivíduo vítima de trauma e seu impacto na mortalidade. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura através do banco de dados Scielo, Google Scholar e PubMed.

**Discussão:** O tempo é o fator determinante no atendimento ao paciente traumatizado, visto que este está associado a sobrevivência. É imprescindível que o atendimento seja realizado na “hora de ouro”. O caráter de urgência e abordagem sistematizada impacta no prognóstico do paciente vítima de trauma. **Conclusão:** O ATLS é um atendimento sistematizado que prioriza o atendimento inicial do que mais causa prejuízo ao indivíduo, sendo necessário seguir o método ABCDE para evitar mortalidade, principalmente por hipoxemia, instabilidade hemodinâmica e hemorragia. A mortalidade do paciente traumatizado é correlacionada com fator tempo, qualidade do atendimento prestado e do sistema de referência e contra referência. Devido ao grande impacto do trauma na sociedade, a qualidade da reabilitação do paciente envolve o atendimento pré-hospitalar até pós hospitalar, tendo objetivo de evitar desfechos desfavoráveis.

**Descritores:** “Índices de Gravidade do Trauma” “Primeiros Socorros” “Ferimentos e Lesões” “Mortalidade” “Traumatismo múltiplo”

### ABSTRACT:

**Introduction:** The Advanced Trauma Life Support Program (ATLS: Advanced Trauma Life Support) is based on a systematic and concise approach to initial care of the traumatized person by quickly evaluation the patient's condition, their resuscitation and stabilization, determining needs of the patient, provision of inter-hospital or intra-hospital transfer. Objectives of systematic approach are reducing mortality, aiming that shorter the interval of time to the approach lesser an established injury. **Aims:** To understand the importance of systematic care for the individual victim of trauma and its impact on mortality. **Methods:** This is an integrative literature review using the Scielo, Google Scholar and PubMed databases. **Discussion:** Time is the determining factor in assisting traumatized patients since they are associated with survival. It is critical that the first approach was performed during the “golden hour”. The urgency and systematized approach have impact on the prognosis of trauma victims. **Conclusion:** ATLS is a systematic care that prioritizes the initial care that causes the most damage to the individual, being necessary to follow the ABCDE method to avoid mortality, mainly due to hypoxemia, hemodynamic instability and hemorrhage. The mortality of the traumatized patient is correlated with the time factor, quality of care provided and available hospitals. Due to the great impact of trauma on society, the quality of the patient's rehabilitation involves outpatient and inpatient care, aiming to avoid adverse events. unfavorable outcomes.

**Keywords:** “Multiple Trauma”, “Trauma Severity Indices” “Wounds and injuries” “mortality” “First Aid”

## INTRODUÇÃO

No final da década de 70, o ortopedista James Styner após presenciar a assistência dolorosa e desordenada aos filhos vítima de acidente pela queda de um avião formulou uma abordagem sistemática de avaliação e atendimento do traumatizado<sup>1</sup>.

O Programa de Suporte Avançado e Vida no Trauma (ATLS: *Advanced Trauma Life Support*) é regido por uma abordagem sistematizada e concisa do atendimento inicial ao traumatizado através da avaliação da condição do doente de forma rápida, reanimação e estabilização, determinação das necessidades do doente, e presteza na transferência inter-hospitalar ou intra-hospitalar<sup>1,2</sup>. A integração da equipe, a agilidade na transferência e direcionamento do doente tem grande impacto na mortalidade do paciente traumatizado<sup>1</sup>. A abordagem sistematizada tem o objetivo de diminuir a mortalidade, visto que se dá prioridade ao que mais mata, sempre visando o menor



intervalo de tempo para abordar de forma inicial a lesão<sup>1</sup>.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Centro de Controle de Doenças (CDC), mais de nove pessoas morrem por minuto vítima de trauma ou violência, sendo o trauma responsável por cerca de 12% do custo das doenças a nível global<sup>1,3</sup>. O trauma é a principal causa de morte nos indivíduos de um ano até quarenta e quatro anos de idade e é a terceira causa de mortalidade no mundo, ultrapassada apenas por neoplasia e doença cardiovascular<sup>1,3</sup>.

As vítimas de acidentes de trânsito geram impacto em diversos setores da sociedade, no entanto, o setor de saúde se destaca pela sobrecarga dos serviços de emergência, atenção especializada, reabilitação física, psicológica e assistência social<sup>4</sup>. O Brasil apresenta altas taxas de mortes e sequelas por causas externas<sup>4</sup>. Portanto, políticas foram criadas para organização e cuidado ao paciente vítima de trauma que visa mudança na estrutura física e da conformação das equipes das unidades, além de maior integração entre atendimento pré e intra-hospitalar<sup>4</sup>.

Por ser uma causa de alta mortalidade e incapacidade, e com relevante custo humano tanto econômico quanto social, se faz necessário o conhecimento da abordagem ao paciente traumatizado e fatores que impactam na mortalidade visto que o atendimento hierarquizado ao indivíduo vítima de trauma minimiza os danos e aumenta a taxa de sobrevivência.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Compreender a importância do atendimento sistematizado ao indivíduo vítima de trauma e seu impacto na mortalidade

### **Objetivo secundário**

Ilustrar o atendimento preconizado pelo ATLS

Apresentar uma análise epidemiológica dos pacientes vítimas de trauma

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura através do banco de dados Scielo, Google Scholar e PubMed. Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: *“Multiple Trauma”*, *“Trauma Severity Indices”* *“Wounds and injuries”* *“mortality”* *“First Aid”*. Tais descritores foram empregados no site PubMed, utilizando-se o operador booleano “AND” a fim de limitar a busca. Foram

encontradas 2.888 publicações.

Para critério de inclusão, foram selecionados artigos disponibilizados em texto completo gratuitos no período de 1.990 a 2020 e que dissertava sobre mortalidade dos indivíduos vítimas de trauma. Foi dado preferência aos artigos de revisão sistemática e ensaios clínicos no idioma inglês, português e espanhol sem restrição do tipo de trauma. Como critério de exclusão, foram desprezados os artigos não gratuitos e publicados fora do período estabelecido. Foram então, selecionados 16 artigos com relevância para o estudo.

## DISCUSSÃO

A distribuição trimodal das mortes no trauma é dividida em três períodos ou picos distintos, podendo ocorrer nos primeiros segundos a minutos após o trauma, dentro de minutos a várias horas e por último de dias a semanas após a lesão inicial<sup>1</sup>. O primeiro pico representa cerca de 45% dos casos e geralmente é resultado de um quadro de apneia causada por lesões graves do cérebro, medula espinhal alta, ou da ruptura de coração, aorta ou grandes vasos. O segundo pico compõe 34% e está relacionado com hematoma subdural e epidural, hemopneumotórax, ruptura de baço, lacerações do fígado, fraturas pélvicas e/ou múltiplas outras lesões associadas a perda de sangue. O terceiro pico representa cerca de 20% do total de óbitos e é devido a sepse e a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas<sup>1,5,6</sup>.

De acordo com a distribuição trimodal das mortes, as condutas devem ser realizadas de acordo com a relação temporal. No primeiro pico, a prevenção é a forma mais eficaz de reduzir a mortalidade. No segundo pico, configura a hora de ouro do atendimento pós-trauma, e é necessário a realização dos princípios do ATLS. No terceiro pico, o prognóstico está relacionado com o atendimento prestado no período de minutos a horas. Portanto, um atendimento padronizado e de boa qualidade altera o panorama<sup>1,5</sup>.

O tempo é o fator determinante no atendimento ao paciente traumatizado, visto que está associado a sobrevivência<sup>6</sup>. É imprescindível que o atendimento seja realizado na “hora de ouro”. O caráter de urgência e abordagem sistematizada impacta no prognóstico do paciente vítima de trauma.

Após a implementação do ATLS nos centros de trauma, a distribuição temporal do trauma de trimodal passou a ser bimodal com um primeiro pico nos primeiros três dias e um segundo pico entre o quinto e sétimo dia<sup>2,6</sup>. Este fato justifica a permanência prolongada à nível hospitalar<sup>6</sup>.

O ATLS tem como prioridade o tratamento da situação que ameaça à vida a qual é dado pelo método ABCDE de avaliação e tratamento (**Tabela 1**)<sup>1</sup>. O método ABCDE é configurado pela aplicação do tratamento indicado mesmo sem diagnóstico e história detalhada<sup>1,2</sup>.

O método ABCDE visa dar prioridade ao que mata mais precocemente<sup>1</sup>. Seu uso é feito tanto no ambiente pré-hospitalar quanto hospitalar, sendo composto por preparação, triagem, reanimação, avaliação primária, reanimação, medidas auxiliares a abordagem primária, necessidade de transferência do traumatizado, avaliação secundária e história detalhada, assim como medidas auxiliares, reavaliação e monitorização contínuas, e por último, tratamento definitivo<sup>1,2</sup>.

De acordo com a ATLS, a preparação ocorre tanto no cenário pré-hospitalar quanto no hospitalar. Na fase pré-hospitalar deve-se enfatizar a comunicação com o hospital de destino e transmissão das informações necessárias sobre o trauma, assim como manutenção da via aérea, controle da hemorragia externa e choque, imobilização e transporte do doente<sup>1</sup>. Na fase hospitalar, deve-se ter uma área de reanimação com equipamentos adequados para abordagem, assim como a equipe de saúde protegida contra doenças transmissíveis<sup>1</sup>. A triagem classifica as vítimas de acordo com o tratamento necessário e os recursos disponíveis, sendo que no caso de um acidente com múltiplas vítimas prioriza-se o atendimento ao doente com risco de vida iminente e com traumatismo multissistêmicos, já no acidente com vítimas em massa prioriza-se os doentes com maior chance de sobreviver<sup>1</sup>.

A avaliação primária e reanimação das funções vitais consiste em abordagens rápidas e eficientes. Deve ser realizado um exame físico rápido e uma abordagem imediata não definitiva, assim como aporte com Ringer Lactato e Soro Fisiológico a 0,9% e caso haja necessidade, hemoconcentrados e outros derivados<sup>1</sup>. Nas medidas auxiliares na avaliação primária e reanimação, inclui-se eletrocardiograma, cateterização urinária e gástrica, exames radiológicos (tórax e pelve) e monitorações como oximetria de pulso, pressão arterial e gasometria<sup>1</sup>. A avaliação secundária acompanha o método ABCDE e visa a reanimação e a normalização das funções vitais, baseado em uma avaliação minuciosa e realização de procedimentos especiais<sup>1</sup>. Todo doente vítima de trauma deve ser reavaliado constantemente<sup>1</sup>. Por último, é feita a abordagem definitiva<sup>1</sup>.

Tabela 1: Método ABCDE

	<b>Avaliação</b>	<b>Conduta</b>
A: Via aérea com proteção da coluna cervical	Avalia sinais de obstrução da via aérea e aspirar e inspecionar a presença de corpos estranhos e fraturas de face, verifica se o doente se comunica verbalmente. Pode ser solicitado radiografia de coluna	Caso exista obstrução, realiza-se a manobra de elevação do mento (chin lift) ou de tração da mandíbula (jaw thrust) Se escala de coma de Glasgow $\leq 8$ ou na dúvida da integridade da via aérea deve-se garantir a via aérea pérvia. Proteger a coluna com colar cervical
B: Ventilação e respiração	Deve-se realizar o exame físico sistematizado a fim de detetar alterações que podem comprometer a ventilação Monitorar com oxímetro de pulso	Ofertar a oxigenioterapia suplementar com máscara com reservatório Caso apresente alguma alteração nos parâmetros do oxímetro, deve ser abordada imediatamente
C: Circulação (cessar hemorragia)	Deve-se analisar o nível de consciência, cor da pele, pulso e identificar a fonte de hemorragia	Controlar a fonte de hemorragia externa com compressão manual direta sobre o ferimento Identificar se há hemorragia interna, por exemplo com a avaliação ultrassonográfica direcionada ao trauma – FAST Deve-se realizar a hidratação (1-2 litros de Ringer Lactato aquecido ou solução fisiológica) e se necessário transfusão sanguínea, se hipotenso e taquicárdico.
D: Disfunção neurológica	Avalia a escala de coma de glasgow	Prevenir a lesão cerebral secundária por meio da manutenção de oxigenação e perfusão adequada
E: Exposição (despir) e Controle da temperatura	Realizar o exame físico completo após despir o doente	Despir o doente e realizar o uso de cobertores aquecidos ou dispositivo de aquecimento externo para prevenir a ocorrência de hipotermia

Fonte: Comitê de Trauma do Colégio Americano de Cirurgiões. Advanced Trauma Life Support (ATLS)<sup>1</sup>.

O Escore de Trauma Revisado (RTS) é utilizado nos serviços de emergência como um preditor de morbimortalidade do politraumatizado<sup>5</sup>. Este escore avalia a escala de coma de glasgow, pressão arterial sistólica e a frequência respiratória. A graduação da gravidade recruta equipes especializadas para melhor assistência ao indivíduo<sup>5</sup>. Quanto maior o valor final do escore melhor o prognóstico, entretanto vítimas com trauma torácico ou abdominal pode ter o valor do escore superestimado<sup>5</sup>. Uma pesquisa realizada no Paraná mostrou maior mortalidade em ferimentos penetrantes do que o trauma contuso, a partir do uso do escore<sup>5</sup>.

A fim de determinar gravidade do trauma nos pacientes hospitalizados foi desenvolvido o “Injury Severity Score” (ISS)<sup>8</sup>. Está relacionado com o tipo e a gravidade da lesão, sendo os escores mais altos indicativos de maior gravidade e por consequente, maior probabilidade de morte<sup>8</sup>.

A hipoxemia por obstrução de via aérea ou distúrbios ventilatórios, a instabilidade hemodinâmica e a hemorragia são fatores associados a maior ocorrência de óbitos nos pacientes vítimas de traumas, sendo definidos como os maiores inimigos do traumatizado<sup>6,7</sup>. A gravidade e a persistência da hipoperfusão foram fatores que influenciaram o óbito precoce e tardio no grupo de vítimas de trauma fechado em São Paulo<sup>6</sup>.

A hemorragia é considerada uma das principais causas de mortes em indivíduos vítima de trauma, no entanto, nas últimas décadas houve uma redução na taxa de mortalidade, sendo este fato atribuído a melhor condução frente à hemorragia e à implementação das recomendações da ATLS<sup>2</sup>.

Os procedimentos respiratórios invasivos como intubação orotraqueal e os procedimentos circulatórios básicos como manobras de compressão torácica externa na fase pré-hospitalar foi associada ao maior risco de óbito<sup>6</sup>.

O prognóstico dos pacientes traumatizados é influenciado por idade, condição de saúde pré-trauma, tempo decorrido entre evento e assistência, qualidade da assistência e complicações, assim como o tipo e a gravidade das lesões<sup>8</sup>.

Uma análise da mortalidade na fase pré-hospitalar em indivíduos traumatizados associou o aumento do lactato (reflete status perfusional), alteração na saturação de oxigênio, na escala de coma de glasgow e a elevação do INR como preditores de óbito. Na fase hospitalar os preditores de mortalidade estão relacionados com uso de drogas vasoativa, TTPa alargado e a alteração grave do escore na escala de coma de glasgow<sup>9</sup>.

A averiguação do choque, reposição apropriada e o encaminhamento correto para o tratamento definido constituem os pilares para a sobrevivência no trauma. O choque é avaliado por meio da pressão sanguínea sistólica, frequência cardíaca e pulso. A abordagem inicial é a hidratação, entretanto, se não houver melhora dos parâmetros é provável a presença de um sangramento persistente, sendo necessário avaliar a indicação da hemotransfusão. A perda de sangue pode levar ao dano tecidual isquêmico e por consequência, a amputação de membros<sup>2</sup>. Dessa forma, existe o índice MESS (Mangled Extremity Severity Score) para estimar a gravidade da lesão e avaliar necessidade de amputação. O índice maior que 7 são correlacionados a 100% de amputação<sup>2</sup>.

Van Olden et.al explicitou que a introdução do ATLS diminuiu a mortalidade na primeira hora da admissão do paciente vítima de trauma. Somado a isto, o estudo mostrou que após a instituição do treinamento baseado no ATLS houve um menor número de pacientes com manejo inadequado.

A análise da mortalidade nos hospitais em Trinidad e Tobago de 1981 a 1985 demonstrou redução da mortalidade em indivíduos vítimas de trauma pós-ATLS e foi associado que a chance de morrer aumenta com a idade<sup>11</sup>. Hedges et.al fez uma análise retrospectiva e observacional que a sobrevivência de pacientes gravemente feridos em áreas rurais está associada positivamente às intervenções do ATLS. Ali et.al após terem mostrado redução da mortalidade a partir do atendimento com ATLS à nível hospitalar, mostraram também que ATLS à nível pré-hospitalar foi capaz de reduzir mortalidade, tempo de internação e incapacidade.

Um estudo transversal elaborado no interior da Bahia mostrou taxa mortalidade de 15,6% nos indivíduos com traumatismo cranioencefálico (TCE), sendo a idade avançada o preditor de pior prognóstico<sup>14</sup>. Pacientes com TCE apresentam maior prevalência de óbito nos primeiros sete dias de internação, tendo como fator causal a inadequada assistência imediata ou a própria gravidade<sup>14</sup>. As agressões foram vistas como o principal mecanismo gerador de TCE, tendo como maior mortalidade a agressão por arma branca<sup>14</sup>. Neste estudo o aumento da violência foi relacionado com uso de bebida alcoólica<sup>14</sup>. Somado a isto, o estudo mostra que 58,3% dos TCE foram causados por acidente de trânsito, destacando-se o envolvimento com motocicletas<sup>14</sup>. Mostra, provavelmente, a correlação com alta velocidade, ausência de equipamentos de proteção, sinalização e mau planejamento de vias públicas<sup>14</sup>.

Um estudo analisou a mortalidade em 200 pacientes vítimas de acidente de trânsito e mostrou que aproximadamente 26% vinha a óbito nos primeiros dias após o acidente. Houve predominância do sexo masculino e alta prevalência de TCE<sup>9</sup>. Grande parte dos óbitos ocorreu de forma precoce (primeiro e segundo pico) e foi decorrente de hemorragias e/ou hipertensão intracraniana refratária<sup>9</sup>. De forma tardia, ou seja, após 24 horas a mortalidade foi devido a sepse, falência respiratória com intratabilidade clínica e por insuficiência de múltiplos órgãos<sup>9</sup>.

Um estudo retrospectivo longitudinal com 175 vítimas de acidente de transporte em São Paulo mostrou que existe um elevado risco de óbito nas primeiras 48 horas dos traumatizados que tiveram acometimento abdominal e que necessitaram de procedimentos respiratórios avançados ou compressões torácicas na fase pré-hospitalar<sup>6</sup>. No intervalo de até sete dias a pressão arterial sistólica inferior a 75mmHg na cena do acidente foi associada a maior risco de óbito<sup>6</sup>. A reposição de volume foi elencado como um fator protetor, e enfatizado no protocolo ATLS<sup>6</sup>.

Uma revisão retrospectiva com abordagem quantitativa pela análise de 5.447 ocorrências de vítimas de trauma no Acre demonstrou que o trauma por agressão física está intimamente relacionado ao sexo masculino enquanto os casos de intoxicação apresentam maior número no sexo feminino, no entanto os acidentes de trânsito correspondem a metade das ocorrências analisadas e são mais frequentes nas colisões que envolvem motocicletas<sup>3</sup>. A lesão mais prevalente foi fratura e deformidade, principalmente nos membros inferiores<sup>3</sup>. Cerca de 4,15% relacionam trauma com uso de álcool e/ou drogas ilícitas, entretanto, há falta de notificação adequada<sup>3</sup>.

Um estudo epidemiológico, transversal e prospectivo realizado no município de Tangará da Serra em Mato Grosso a partir da análise de 744 relatórios concluiu que os acidentados predominam o sexo masculino, entre 21 e 30 anos, sendo a principal causa a colisão com motocicletas, associado à velocidade e urgência para realização de atividades profissionais<sup>15</sup>. A principal lesão foi escoriações e com predomínio no acometimento de membros superiores e maior incidência de fraturas de membros inferior<sup>15</sup>.

A análise em um hospital referência de trauma mostrou a prevalência de acidentes de trânsito, tendo os acidentes motociclísticos, atropelamentos e acidentes automobilísticos como principais causas, destacando-se os acidentes com motocicletas<sup>4</sup>. Os adultos jovens do sexo masculino corresponderam a maior parcela atendida no



serviço<sup>4</sup>. O tempo médio de internação aos que acessaram o hospital através do centro de trauma foi cerca de 11 dias<sup>4</sup>.

Um estudo de caso realizado no Rio de Janeiro em um hospital com Centro de Trauma bem estruturado voltado apenas ao atendimento primário, ou seja, com contato prévio com equipe pré-hospitalar quanto ao evento, estado da vítima, principais lesões e previsão de chegada para realização do preparo do atendimento, assim como a triagem padrão ao serviço, mostrou mortalidade com menos de 24 horas variou entre 4 e 4,5%, isto representando taxas favoráveis<sup>4</sup>.

O Centro de Trauma trabalha com atuação simultânea de diversos profissionais com sua função pré-definida na assistência a vítima, onde o líder é o médico ou o enfermeiro mais experiente da equipe ou que tenha sido treinado através do ATLS<sup>1,4</sup>. Após o atendimento inicial preconizado era feito acionamento de outros profissionais de acordo com caso<sup>4</sup>.

De forma aliada, a tecnologia implantada de forma precoce por meio do monitoramento diagnóstico, técnicas cirúrgicas e de radiologia intervencionista demonstraram bons resultados de sobrevivência do indivíduo vítima de trauma<sup>6</sup>.

Em sua maioria, os eventos traumáticos são situações evitáveis, sendo necessário ações de prevenção de forma contínua a partir do perfil epidemiológico do trauma das regiões<sup>3,15,16</sup>. As leis e os programas, exemplificada por lei seca e políticas do uso correto dos equipamentos de segurança, configuram uma solução para reduzir os índices de traumas<sup>3,15,16</sup>. Ademais, a partir da identificação das características de vítimas de trauma pode-se capacitar os profissionais de saúde para atendimento tanto no período pré-hospitalar, hospitalar e na reabilitação pós-trauma<sup>3,15,16</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O ATLS é um atendimento sistematizado que visa priorizar o atendimento inicial do que mais causa prejuízo ao indivíduo, sendo por isso necessário seguir o método ABCDE para evitar mortalidade, principalmente por hipoxemia, instabilidade hemodinâmica e hemorragia. O seguimento do atendimento precoce baseado na ATLS reduz a morbimortalidade. Além disso, existe o escore de trauma revisado (RTS) que prediz a mortalidade do indivíduo vítima de trauma e também o MESS que está associado a predição dos casos de amputação.

A mortalidade do paciente traumatizado é correlacionada com fator tempo, qualidade do atendimento prestado e do sistema de referência e contrarreferência.

Devido ao grande impacto do trauma na sociedade, a qualidade da reabilitação do paciente envolve o atendimento pré-hospitalar até pós hospitalar, tendo objetivo de evitar desfechos desfavoráveis e sobrecarga no serviço de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Comitê de Trauma do Colégio Americano de Cirurgiões. Advanced Trauma Life Support (ATLS), 9 ed, 2014.
2. Coelho BQ, Carbajo CN, Martins HH, Polly M, Furst R, Polimanti AC, Faro Jr MP. Importância da reavaliação primária seriada na condução do politraumatizado – relato de caso e revisão da literatura / The importance of the serial primary reevaluation in the management of polytrauma – case report and literature review. Rev Med (São Paulo). 2014 out.-dez.;93(4):159-64.
3. Nogueira JM, Oliveira SMC. Análise epidemiológica das vítimas de trauma. Revista Movimenta, vol 7, n3 (2014)
4. Silveira ES, O'Dwyer, G. Centro de Trauma: modelo alternativo de atendimento às causas externas no estado do Rio de Janeiro. Saúde Debate, Rio De Janeiro, V. 41, N. 112, P. 243-254, Jan-Mar 2017
5. Alvarez BD et.al. Avaliação do Escore de Trauma Revisado (RTS) em 200 vítimas de trauma com mecanismos diferentes. Rev. Col. Bras. Cir. 2016; 43(5): 334-340
6. Malvestio MAA, Sousa RMC. Indicadores clínicos e pré-hospitalares de sobrevivência no trauma fechado: uma análise multivariada. Rev Esc Enferm USP 2010; 44(2):352-9
7. Sampaio JAMA, Braga TRO, Silva ML, Quental OB. A importância do atendimento pré-hospitalar para o paciente politraumatizado no Brasil: Uma revisão integrativa. Rev. Mult. Psic. V.13, N. 48 p. 889-903, Dezembro/2019.
8. Gennari TD, Koizumi MS. Determinação do nível de gravidade do trauma. Rev. Saúde Pública 29 (5), 1995.
9. Costa LGV. Preditores independentes da mortalidade em pacientes politraumatizados: estudo longitudinal, prospectivo, observacional. [Tese doutorado] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Anestesiologia. São Paulo, 2015. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5152/tde-27102015-090104/pt-br.php>
10. Van Olden GDJ, Meeuwis JD, Bolhuis HW, et al. Clinical impact of advanced trauma life support. Am J Emerg Med. 2004;22:522-5.
11. Ali J, Adam R, Butler AK, Chang H, Howard M, Gonsalves D, Pitt-Miller P, Stedman M, Winn J, Williams JI. Trauma outcome improves following the advanced trauma life support program in a developing country. J Trauma. 1993 Jun;34(6):890-8;
12. Hedges JR, Adams AL, Gunnels MD. ATLS practices and survival at rural level III trauma hospitals, 1995-1999. Prehosp Emerg Care. 2002 Jul-Sep;6(3):299-305.
13. Ali J, Adam RU, Gana TJ, Williams JI. Trauma patient outcome after the

- Prehospital Trauma Life Support program. J Trauma. 1997 Jun;42(6):1018-21; discussion 1021-2.
14. Azevedo BDS, Sande DS, Barreto PPM et al. Fatores associados à mortalidade por traumatismo cranioencefálico. Rev enferm UFPE on line., Recife, 2016 10(7):2496-503.
  15. Nunes KVR, Istenharte AM, Junior DVN. Características das Vítimas e dos Acidentes de Trânsito Atendidos pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência - SAMU no Município de Tangará da Serra - MT Entre 2013 e 2014. Ensaios Cienc., Cienc. Biol. Agrar. Saúde, 2016, v.20, n.3, p. 147-150.
  16. Dorigatti AE, Jimenez LS, Redondano BR, Carvalho RB et al. Importância de programa multiprofissional de prevenção de trauma para jovens. Rev. Col. Bras. Cir. 2014; 41(4): 245-250.

# A RELAÇÃO ENTRE: OBESIDADE, DRGE E ESÔFAGO DE BARRET

## THE RELATIONSHIP BETWEEN: OBESITY, GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND BARRET'S ESOPHAGUS

*Fabiana S. Michelini<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Fabi.simao@hotmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) consiste no refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago gerando incômodo ou complicações. A prevalência é alta ao redor do mundo, sendo maior em indivíduos obesos. A história natural pode ser modificada por terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas para a obesidade e são importantes frente ao elevado risco para o desenvolvimento do esôfago de Barrett (EB).

**Objetivo:** Relacionar obesidade, desenvolvimento da doença do refluxo gastroesofágico e Esôfago de Barrett. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura, na qual artigos foram selecionados na plataforma PubMed e SCIELO publicados nos últimos seis anos com o recurso MeSH Database. **Desenvolvimento:** DRGE possui uma origem multifatorial e constata-se que em pacientes obesos ocorre pela presença de uma maior pressão abdominal, menor pressão do esfíncter esofágico inferior, lentificação do esvaziamento gástrico, maior relaxamento temporário do esfíncter esofágico inferior e mudanças na secreção de leptina e adiponectina. Além disso, existe relação entre EB e adiposidade abdominal, indicando ser um fator de risco independente, tendo como explicação os elevados níveis de leptina, citocinas, quimiocinas e quantidade reduzida de adiponectina de baixo peso molecular. **Considerações finais:** A fim de tratar a DRGE e evitar suas complicações como EB, devem-se adotar novos hábitos de vida (perda de peso, evitar determinados alimentos, erguer a cabeceira da cama), medidas farmacológicas (antagonistas do receptor H2, antiácidos e inibidores da bomba de próton), assim como, em alguns casos, uma terapêutica cirúrgica, preferencialmente bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux.

**Descritores:** “Refluxo gastroesofágico”; “Obesidade”; “Esôfago de Barrett”.

### ABSTRACT:

**Introduction:** Gastroesophageal reflux disease (GERD) consists of reflux of gastric contents into the esophagus, causing discomfort or complications. The prevalence

is high around the world, being higher in obese individuals. The natural history can be modified by surgical and non-surgical therapies for obesity and are important in view of the high risk for the development of Barrett's esophagus (EB). **Objective:** To relate obesity, development of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. **Methods:** This is a literature review, in which articles were selected on the PubMed and SCIELO platform published in the last six years using the MeSH Database resource. **Development:** GERD has a multifactorial origin and it is found that in obese patients it occurs due to the presence of greater abdominal pressure, lower pressure of the lower esophageal sphincter, slowing of the gastric emptying, greater temporary relaxation of the lower esophageal sphincter and changes in the secretion of leptin and adiponectin. In addition, there is a relationship between EB and abdominal adiposity, indicating that it is an independent risk factor, explained by the high levels of leptin, cytokines, chemokines and reduced amount of low molecular weight adiponectin. **Conclusion:** In order to treat GERD and avoid its complications such as EB, new lifestyle habits (weight loss, avoiding certain foods, raising the head of the bed), pharmacological measures (H2 receptor antagonists, antacids and proton pump inhibitors), as well as, in some cases, surgical therapy, preferably Roux-en-Y laparoscopic gastric bypass.

**Keywords:** “Gastroesophageal reflux disease”; “Obesity”; “Barrett Esophagus”.

## INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico, retorno inconsciente do conteúdo estomacal para o esôfago, é considerado um evento fisiológico normal, sendo em sua maioria breve e sem sintomas, e limitado a porção distal do esôfago.<sup>1</sup> Segundo a definição de Montreal, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é considerada quando o refluxo desencadeia sintomas incômodos ou complicações, podendo ser distinguida do refluxo fisiológico através de biópsias esofágicas, já que frequentemente a DRGE possui infiltração de neutrófilos, hiperplasia da zona basal e alongamento papilar.<sup>1-4</sup> Esta patologia desencadeia diminuição da qualidade de vida, redução do rendimento no trabalho, elevação do risco de desenvolver esôfago de Barret (EB) e sobrecarga financeira para a sociedade, devido aos gastos com testes diagnósticos e tratamento.<sup>5</sup>

Estima-se que a prevalência da DRGE no Brasil em adultos jovens obesos seja de 12%, enquanto na Europa e Estados Unidos da América (EUA) é de 20-40%. Este último país registra uma média anual de 110.000 hospitalizações pela doença.<sup>6,7</sup> A prevalência aparenta ser maior no Sul da Ásia e no Sudeste da Europa (>25%) e menor

no Canadá, Sudeste Asiático e França (<10%).<sup>7</sup> Cerca de metade da população adulta apresentará sintomas de refluxo em algum período, majoritariamente em obesos do que em não obesos.<sup>2,8</sup>

Inúmeros mecanismos de proteção existem a fim de evitar as consequências do refluxo: a resistência da mucosa esofágica, a barreira anti-refluxo e a depuração esofágica. A resistência da mucosa é definida geneticamente e tem a sua função de proteção desencadeada quando há um longo tempo de contato com o ácido. A barreira anti-refluxo constitui-se do esfíncter esofágico inferior (EEI), o ligamento frenoesofágico, o ângulo de His e o diafragma crural. A pressão intra-abdominal é menor do que a pressão de repouso do EEI, impedindo assim o refluxo do conteúdo do estômago para o esôfago distal, enquanto o ângulo de His é um ângulo que se localiza entre grande curvatura do estômago e do esôfago, servindo como uma válvula que funciona como uma barreira anti-refluxo. Qualquer elemento que danifique essas defesas pode desencadear lesões esofágicas.<sup>1,3</sup>

Os sintomas típicos da DRGE são a regurgitação ácida e azia.<sup>2,3,5,7</sup> Frequentemente é descrito pelos pacientes uma percepção de queimação na área retroesternal que se irradia para o peito, pescoço, garganta e, raramente, para as costas. Estes sintomas predominam no período pós-prandial, principalmente após grande ingestão de alimentos ricos em gorduras ou alimentos picantes, chocolates, álcool ou produtos cítricos. Alguns fatores podem piorar a azia, como a inclinação e posição supina. Quando este sintoma ocorre durante a noite, ele é responsável por atrapalhar o sono do paciente, fazendo com que suas funções do dia seguinte sejam afetadas.<sup>7</sup>

Dor no peito, odinofagia, eructação, erupção cutânea, soluços, disfagia, náuseas e vômitos são manifestações clínicas frequentes da DRGE, enquanto asma, tosse crônica, laringite crônica (abrangendo pigarro e rouquidão) são sintomas menos frequentes.<sup>7</sup> Existem sintomas que devem ser classificados como de alarme e devem ser investigados por meio de endoscopia alta, são eles a odinofagia (dor para engolir) e disfagia (dificuldade para engolir).<sup>7-9</sup>

Em contrapartida, alguns indivíduos, em sua maioria idosos, são assintomáticos e acredita-se que seja em virtude da redução da sensação da dor ou da redução da acidez do material de refluxo, dessa forma eles desenvolvem desordens da DRGE, na ausência de sintomas prévios. Alguns estudos europeus demonstraram que 44 - 46% dos pacientes com EB não relataram sintomas de DRGE.<sup>7</sup>

## OBJETIVOS

**Primário:** Analisar a ligação entre a pandemia de obesidade e o desenvolvimento da doença do refluxo gastroesofágico e do Esôfago de Barret.

**Secundário:** Revisar o impacto das mudanças dos hábitos alimentares e a realização da cirurgia bariátrica no tratamento da DRGE.

Revisar o diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico e esôfago de Barret.

## MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura referente a obesidade relacionada com a doença do refluxo gastroesofágico, bem como o desenvolvimento do esôfago de Barret.

As pesquisas foram realizadas na plataforma PUBMED, SCIELO, LILACS, COCHRANE, em que foram empregadas as seguintes palavras previamente consultadas na plataforma DECS como forma de pesquisa: “gastroesophageal reflux disease/ refluxo gastroesofágico”, “obesity/obesidade” e “Barrett Esophagus/Esôfago de Barret”. Na busca, foram incluídos artigos condizentes com os objetivos do trabalho em inglês e português publicados no período que compreende os anos entre 2015 a 2021 e excluídos aqueles que não apresentaram dados a serem extraídos.

Na busca por artigos na plataforma PUBMED, através do termo “gastroesophageal reflux disease”, utilizando os critérios adotados, houve um total de 592 resultados, sendo selecionados 24 artigos para a confecção da revisão.

Através da plataforma SCIELO, foi pesquisado pelo termo “gastroesophageal reflux disease”, adotando parâmetros já descritos, obteve-se um total de 38 artigos, sendo que dois deles foram selecionados.

Por fim, as plataformas LILACS e COCHRANE disponibilizaram 2 e 10 artigos, respectivamente, de acordo com os filtros já mencionados, sendo que nenhum deles se demonstrou válido para a atual revisão de literatura.

## DESENVOLVIMENTO

A obesidade, epidemia global, possui uma grande repercussão na economia e na saúde, estando relacionada com o aumento da prevalência da DRGE. Dados da Organização Mundial da Saúde elucidam que 13% de todos os adultos (650 milhões) e mais de 340 milhões de crianças e adolescentes estão obesos ou com sobrepeso.<sup>5,10,11</sup>



O aumento das taxas de obesidade (35,8% para mulheres e 35,5% para homens) se relacionam como um fator independente com o início prematuro da DRGE.<sup>3</sup> Esta relação é descrita por diversos estudos clínicos e experimentais que defendem que a obesidade pode desencadear DRGE, já que há um aumento da pressão abdominal, redução da pressão do EEI, lentificação do esvaziamento gástrico e maior relaxamento temporário do EEI. <sup>3,5,11-14</sup>

Indivíduos com um índice de massa corporal (IMC) alto apresentam o triplo de chances de desenvolver hérnias de hiato, que se relacionam com os sintomas do refluxo, já que durante a inspiração promove a elevação da pressão intragástrica, gradientes de pressão gastroesofágicas e maior distanciamento do EEI com o diafragma crural extrínseco.<sup>5,10-12,15</sup>

O aumento da pressão intragástrica em pacientes obesos pode ocorrer também devido ao aumento da adiposidade visceral que causa uma compressão do estômago de forma extrínseca, criando assim uma pressão favorável para gerar o refluxo. Somado a isso, estudos destacam que pacientes obesos possuem maiores deficiências no deslocamento do bolo alimentar e desordens na motilidade esofágica em comparação com pacientes não obesos com DRGE. <sup>10,12</sup>

As adipocinas (grelina e leptina) foram intensamente estudadas, visto que apresentam uma ligação entre a DRGE e obesidade. A grelina tem sua ação ativando neurônios do neuropeptídeo Y (NPY) no núcleo arqueado do hipotálamo e se comporta como um hormônio orexígeno, o qual resulta em uma maior ingestão de alimentos. Em oposição, a leptina tem como finalidade reduzir a ingestão de alimentos, visto que ela anuncia ao sistema nervoso central o estado de plenitude de energia no corpo, este hormônio é originado do tecido adiposo e é sintetizado de acordo com as reservas de gordura.<sup>10</sup>

Ratos com DRGE causadas de forma cirúrgica foram analisados em estudos e observou-se uma diminuição acentuada do consumo de alimentos e peso corporal, mesmo na presença de níveis elevados de grelina. Enquanto ratos sem a doença diante da administração de acil grelina apresentavam um aumento significativo na ingestão de alimentos, os doentes não possuíram o mesmo efeito mesmo com o dobro da dose administrada, indicando que os animais com esta patologia necessitam de maiores doses de grelina exógena para que seu efeito seja identificado. Concluiu-se que há uma elevação exuberante da secreção de grelina na periferia, mas uma redução da resposta

à grelina exógena nestes animais. Não há uma total compreensão do porquê os níveis deste hormônio no sangue periférico se elevam em ratos com DRGE. Adicionalmente, ao explorar a via de sinalização orexigênica, foi possível notar que a expressão de NPY em ratos com DRGE estava elevada, demonstrando uma deficiência nesta via de sinalização, o que culminaria na cessação da sinalização da grelina. Em seres humanos, a grelina foi relacionada ao EB, mas nada diz a respeito a DRGE.<sup>10</sup>

Quanto a leptina, uma pesquisa envolvendo indivíduos egípcios com DRGE elucidou uma associação positiva com a magnitude do escore das manifestações, IMC, peso, razão cintura-altura, circunferência da cintura, tecido adiposo abdominal subcutâneo, tecido adiposo intra-abdominal e gordura abdominal total; exceto a relação cintura-cintura que obteve uma associação negativa.<sup>10</sup>

A adiponectina também está passando por processo de investigação na DRGE, já que é secretada pela gordura visceral e tem a capacidade de eliminar a inflamação tecidual. Em estudo com homens obesos com e sem esofagite erosiva, a quantidade de adiponectina no sangue foram baixas em pacientes com a patologia, sendo assim acredita-se que níveis diminutos de adiponectina podem ter correlação a um elevado risco de esofagite erosiva no sexo masculino.<sup>10</sup>

Um fator determinante na prevalência das manifestações clínicas em obesos com DRGE é o sexo. Algumas pesquisas baseadas em questionários mostraram que as manifestações em ambos os sexos são parecidas, já outra pesquisa que teve como base o monitoramento de pH identificou uma menor secreção de ácido pelas mulheres, as quais tenderiam a ter uma menor quantidade de refluxo fisiológico em relação aos homens.<sup>10</sup> Em contrapartida, um estudo demonstrou que mulheres obesas quando comparadas a homens com a mesma comorbidade mostraram maiores sintomas da DRGE, sendo explicada pela maior quantidade de estrogênio no sexo feminino, porém não houve um esclarecimento da associação destes fatos, apenas relatou-se uma correlação com a maior exposição ao ácido.<sup>16</sup>

Escassos estudos observaram as divergências entre as etnias, porém houve a descoberta de que a associação entre obesidade e manifestações do refluxo foi mais evidente em brancos e menos marcante em asiáticos ou negros. Estes dados seriam explicados pelos diversos padrões existentes nas etnias, como a adiposidade visceral e a preponderância da colonização por *Helicobacter pylori*.<sup>10,16</sup>

A DRGE é muito frequente, sendo identificada como o diagnóstico

gastrointestinal com maior número de consultas ambulatoriais nos EUA.<sup>7</sup> A DRGE é diagnosticada baseada no relato dos sintomas com persistência de um ou mais dias por semana e que causam incômodos e efeitos prejudiciais no bem-estar.<sup>1,7</sup> Não há necessidade de investigação adicional em casos de resolução das manifestações clínicas através da terapêutica empírica com inibidor da bomba de prótons (IBPs) e inexistência de sinais de alarmes.<sup>5,8</sup> Em casos de não remissão dos sintomas, deve-se solicitar exames adicionais, geralmente a endoscopia, a fim de analisar outras causas e averiguar possíveis complicações da doença.<sup>5,8,17</sup>

Frente a esta realidade, há diversas maneiras para realizar o diagnóstico quando se tem uma apresentação atípica, assim como para pesquisar a gravidade e as complicações da DRGE.<sup>1</sup> Diante disso, o exame mais frequentemente utilizado é a endoscopia que possibilita identificar rupturas endoscópicas na mucosa considerado o sinal mais fidedigno de esofagite de refluxo, além de permitir excluir outras patologias que podem se apresentar como DRGE, avaliar consequência desta patologia e determinar ineficiência da terapêutica empírica.<sup>1,8</sup>

Ao não identificar alterações na endoscopia desencadeadas pela exposição ao ácido esofágico e na verificação de indivíduos refratários ao tratamento com IBPs é indicado o monitoramento do pH esofágico de 24 horas, o qual estima a quantidade de ácido do estômago refluído para o esôfago durante o período de monitorização. Enquanto a manometria esofágica, apesar de não ser sensível e específico para o diagnóstico desta patologia, tem o benefício de constatar distúrbios motores que se manifestam de forma similar à DRGE.<sup>1</sup>

A história natural da DRGE pode ser modificada através de tratamentos não cirúrgicos e cirúrgicos para a obesidade.<sup>10</sup> Algumas pesquisas, demonstraram que a modificação dos hábitos de vida, como a perda de peso e a redução da circunferência da cintura melhoram os sintomas da DRGE, já que há uma menor exposição ao ácido esofágico. Relata-se que um decréscimo médio do IMC em 3,5 kg/m<sup>2</sup> eleva a possibilidades de cessar os sintomas em 1,5 a 2,4 vezes.<sup>5,7</sup> Apesar de não ser restrito para indivíduos obesos, sabe-se que a posição de decúbito lateral esquerdo, exercícios que estimulem uma mudança da respiração torácica para abdominal (respiração profunda), a ascensão da cabeceira da cama e uma alimentação rica em frutas e fibras atuam na redução dos sintomas.<sup>10,18</sup>

Apesar da existência de comprovações fisiológicas de que inúmeros

componentes (por exemplo, tabaco e álcool) interferem na pressão do EEI, vários estudos não demonstraram nenhuma vantagem em suas intervenções.<sup>1</sup> Entretanto, a primeira linha da terapêutica da DRGE permanece sendo as alterações nos hábitos, objetivando uma melhor qualidade de vida e diminuição dos sintomas.<sup>2,8</sup>

As medidas farmacológicas são realizadas através do uso de antagonistas do receptor H<sub>2</sub>, antiácidos e IBPs. Os antagonistas do receptor H<sub>2</sub>, ao bloquear competitivamente a histamina do receptor da célula parietal, interrompem a secreção de ácido gástrico que, se usados em doses apropriadas, são eficientes na terapêutica em comparação com o placebo. Os antiácidos possuem em sua fórmula diversas combinações (hidróxido de magnésio, bicarbonato de sódio, alumínio e carbonato de cálcio) e quando utilizados em altas doses são responsáveis por um rápido abrandamento dos sintomas, porém durante um escasso período de tempo, sendo comparáveis aos resultados com os antagonistas do receptor H<sub>2</sub>.<sup>1</sup>

Os IBPs agem inibindo a H<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup>-adenosina trifosfatase (ATPase) gástrica, gerando a reabsorção de íons K<sup>+</sup> e secreção de íons H<sup>+</sup>, sendo assim há uma diminuição da concentração de H<sup>+</sup> no lúmen gástrico, aumentando o pH gástrico e reduzindo a acidez gástrica. São inibidores de ácidos mais poderosos do que os já citados, desencadeando redução dos sintomas de forma mais rápida e duradoura. Em contrapartida, menciona-se o surgimento de hipocloridria que é um efeito indesejado da inibição prolongada do ácido que atua dificultando a absorção de vitamina B12, ferro e cálcio, estando dessa forma, relacionada a fraturas em indivíduos jovens ou com osteoporose. Acrescido disso, a inibição de ácido por período prolongado elevou os riscos infecciosos (infecções entéricas e pneumonia adquirida na comunidade), certamente pelo acréscimo do valor do pH do estômago desencadeando diminuição da defesa do paciente. Recomenda-se utilizar uma pequena dose de IBPs que seja eficaz para a supressão de ácido por uma duração adequada.<sup>1,5</sup>

Quanto aos tratamentos cirúrgicos, há uma hesitação em indicar terapia cirúrgica anti-refluxo para pacientes com IMC elevado, visto que existe um maior risco e baixa eficácia, sendo assim para esses indivíduos prefere-se a cirurgia bariátrica em que cada técnica possui resultados diferentes frente a seu impacto no risco e na eficácia da DRGE. A combinação entre anti-refluxo e bariátrica pode ser ofertada aos pacientes obesos com DRGE, entretanto, nos dias de hoje, o bypass gástrico em Y-de-Roux é a escolha preferencial pelos cirurgiões, por ser mais eficaz tanto para a perda de peso como para

a própria DRGE.<sup>10</sup>

Segundo a Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, estima-se que nos EUA a quantidade de pessoas que passaram por uma cirurgia bariátrica no ano de 2016 somaram 216.000, representando um aumento de 36,7% em cinco anos. O procedimento mais comum é a gastrectomia vertical laparoscópica (LSG) que engloba de 50 a 60% das cirurgias bariátricas em todos os países. Estudos mostram que não existe diferenças marcantes quanto a perda de peso na LSG e no bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux (RYGB) em cinco anos de seguimento. Todavia, esse procedimento mais clássico e simples gera uma maior apreensão quanto a DRGE no pós-operatório, resultando na conservação ou surgimento do refluxo.<sup>11,19</sup>

Os tratamentos farmacológicos e cirúrgicos demandam altos gastos, portanto deve orientar primordialmente as mudanças nos hábitos de vida. Sendo assim, a redução de peso é indicada para indivíduos com um IMC  $\geq 25$ , visto que acarreta menores custos e possui uma alta eficácia. Estudos registram que esta ação quando realizada durante seis meses está correlacionada com a diminuição das manifestações da DRGE em 81% dos indivíduos e remissão total em 65% deles.<sup>17</sup> Além disso, outras ações são favoráveis para este objetivo, como a privação de alimentos e bebidas que resultam em suas manifestações individuais, evitar comer tardiamente, erguer a cabeceira da cama e posição prona ou do lado esquerdo para adormecer.<sup>1</sup>

Assim como a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento da DRGE, ela também é para o EB, que é designado como metaplasia intestinal do esôfago que em consequência do contato com o ácido há uma substituição do epitélio de células escamosas normal do esôfago para um epitélio colunar com células calciformes. Tais alterações são capazes de progredir a partir da junção gastroesofágica (GEJ) e se transformar em adenocarcinoma esofágico (AE). Estima-se que 0,3% dos indivíduos com EB desenvolvem AE anualmente. Diante disso é de extrema importância um diagnóstico precoce para prevenir e tratar uma condição pré-maligna identificável.<sup>8,11,20-23</sup>

Estudos registram que em indivíduos com IMC  $>30\text{kg/m}^2$  há um significativo aumento das chances de se ter EB quando comparado com pacientes com IMC normal.<sup>22</sup> Estima-se ainda que seja entre 1-2% a prevalência desta patologia na população europeia geral não selecionada, enquanto nos EUA é de 5,6%.<sup>21</sup>

Aproximadamente 12% dos indivíduos que possuem DRGE irão desenvolver o EB. Tal patologia precede o AE que é o distúrbio mais temeroso do EB. É estimado que

um indivíduo com EB possua uma chance de até 125 vezes maior de desenvolvê-la quando comparados a indivíduos saudáveis. Entretanto, se a DRGE for tratada de forma correta, a fim de que cessem/diminuam os refluxos, o EB pode ser revertido.<sup>7,21,24</sup>

Há um vínculo entre EB, obesidade, circunferência abdominal e IMC. Pode-se pensar que o IMC e circunferência abdominal influenciam indiretamente devido a sua ligação com a DRGE, porém existe uma relação entre EB e adiposidade no abdome que indica que é um fator de risco independente, tendo como explicação os elevados níveis de leptina, quantidade reduzida de adiponectina de baixo peso molecular e grande quantidade de outras citocinas e quimiocinas, que são responsáveis por mediar a inflamação crônica. Estudos demonstraram que um maior risco de desenvolver EB na população está ligado a altas taxas de grelina, enquanto a leptina estava relacionada com as manifestações da DRGE e não relacionada com o surgimento do EB.<sup>15,16,23,25</sup>

A metaplasia intestinal presente no EB possui uma expressão notável de COX-2, sendo provado que o bloqueio desencadeia impactos pró-apoptóticos e antiproliferativos em linhagens de células esofágicas de AE interligados com EB. Frente a este dado, foi sugerido que fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como a aspirina, poderiam causar uma proteção contra o surgimento do EB, já que são capazes de inibir a ciclooxigenase (COX). Usualmente não se preconiza o uso de AINEs para indivíduos com EB, devido à possibilidade de reações adversas a este fármaco.<sup>22</sup>

Acredita-se que exista uma influência genética na evolução da DRGE e EB, já que pesquisas com famílias e gêmeos demonstraram que a hereditariedade da doença está em torno de 31%.<sup>3</sup> Apesar da hereditariedade da DRGE em gêmeos ter sido estimado de 30-40%, não há uma explicação consistente de um possível fator genético envolvido na DRGE e EB. Em contrapartida, outros trabalhos sugerem a ligação do desenvolvimento de DRGE e BE com fatores genéticos e defendem que há um compartilhamento da base genética, já que quando um familiar possui umas dessas doenças, eleva o risco de o indivíduo tê-las. A explicação, em parte, desse fato é devido a estas doenças terem uma base poligênica, sendo assim muitos loci cooperam no seu surgimento, cada um com um pouco de efeito.<sup>20</sup> Dado o exposto, há necessidade de pesquisas quanto aos genes, a fim de esclarecer seu papel, função e sugerir novas condutas frente a esta patologia.<sup>3</sup>

O diagnóstico ocorre por volta dos 55 anos de idade, sendo incomum antes dos cinco anos. Os dados epidemiológicos propõem que esta patologia é adquirida, além de



indicar a idade do início do rastreamento. As diretrizes do American Gastroenterological Association (AGA) e o American College of Physicians defendem a realização de endoscopia em pacientes com fatores de risco para AE, os quais são: DRGE crônica, idade igual ou superior a 50 anos, hérnia de hiato, raça caucasiana, sexo masculino, e distribuição de gordura corporal intra-abdominal.<sup>21,22</sup> A primeira diretriz citada recomenda a utilização da endoscopia como forma de triagem, mas isso apenas quando existir manifestações de DRGE associado a sintomas de alarme (perda de peso, disfagia e sinais de sangramento gastrointestinal).<sup>21</sup>

O diagnóstico é realizado por biópsia e esofagogastroduodenoscopia, os quais permitem a avaliação histológica da mucosa esofágica. Posterior a confirmação histológica, deve-se considerar a vigilância constante da mucosa de Barret, assim como terapêuticas para conter o refluxo gastresofágico, mecanismos quimio-protetoras, ablação do segmento metaplásico, ressecção cirúrgica e ressecção endoscópica do esôfago.<sup>21</sup>

Uma forma não endoscópica de diagnóstico chamada de Cytosponge™ que é um dispositivo associado a um biomarcador molecular Trevo Fator 3 (TFF3), consistindo na deglutição de uma cápsula presa a um barbante. Passados cinco minutos, a gelatina presente na cápsula se desintegra fazendo com que a esfera aumente de volume, através do barbante a esfera caminhará do estômago para o esôfago e boca, coletando amostras celulares durante seu trajeto. Posteriormente, as células serão submersas em conservante, processadas e analisadas quanto a existência de EB através de imunohistoquímica para TFF3.<sup>26</sup>

O método de vigilância mais utilizado para o EB é a endoscopia com biópsia, a qual que tem como objetivo encontrar displasias, através do protocolo de Seattle, biópsias realizadas em quatro quadrantes a cada dois cm (centímetros) ou um cm frente a displasia. Quanto a periodicidade da vigilância, a maior parte das diretrizes aconselha que em caso de inexistência de displasia seja realizado a cada dois/cinco anos, enquanto com a displasia de baixo grau seja realizado a cada 6-12 meses e em displasias de alto grau a cada três meses.<sup>21</sup>

Quanto ao tratamento para EB, a endoscopia através de técnicas superficialmente invasivas é capaz de impedir a progressão para AE e diminuir a mortalidade, sendo, atualmente, indicado para indivíduos com displasia de baixo e alto grau.<sup>26</sup>



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRGE se mostra cada vez mais habitual desde o século passado, tendo um índice de prevalência ainda maior em indivíduos obesos quando comparados com indivíduos de IMC normal, tendo uma relação notável com as manifestações e desordens causadas por esta patologia.

Apesar de haver diversos mecanismos fisiopatológicos que podem justificar as chances de DRGE em indivíduos obesos, os mais sustentados são a tendência para hérnias de hiato e a influência direta da adiposidade visceral. Deve-se aprimorar os estudos quanto a influência das adipocinas na evolução da DRGE, assim como as probabilidades de diversificação na incidência desta patologia por gênero e etnia.

Diversos ensaios clínicos randomizados sugeriram que a perda de peso promove uma diminuição das manifestações de refluxo e exposição ao ácido esofágico, já que causa uma redução da pressão na junção gastroesofágica, restringindo o refluxo. Assim sendo, diante de um paciente obeso deve-se recomendar a diminuição ponderal, a qual é positiva também em outros cenários, como a diminuição do custo econômico e vantagens gerais à saúde.

A perda ponderal constitui o objetivo primordial desses pacientes, podendo ser alcançado através da mudança de hábitos de vida ou uma intervenção cirúrgica bariátrica. O RYGB constitui a técnica de eleição para esses indivíduos, visto que promove sustentação da perda de peso, da mesma forma que um benefício na própria DRGE.

Reconhecer precocemente as manifestações da DRGE é de extrema importância para evitar as suas complicações, visto que a maior parte dos indivíduos irão desenvolver EB e possuem uma chance maior de progredirem para uma transformação maligna, quando comparados a indivíduos saudáveis. Caso haja um tratamento correto da DRGE há chances de se reverter o quadro de EB, mostrando a importância do rastreamento e do tratamento eficaz. Há necessidade de maiores estudos sobre os genes de risco, para que sejam definidas suas funções e utilizar como recursos de triagem ou biomarcadores.

## REFERÊNCIAS

1. Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017;64(3):487-505. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6509354/pdf/nihms-1020078.pdf>

2. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* [Internet]. 2018; 67(3):430-440. Disponível em: <http://eprints.whiterose.ac.uk/113177/3/gutjnl-2016-313589R2%20CLEAN.pdf>
3. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, et.al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases* [Internet]. 2018;6(8):176-182. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107529/>
4. Hungin A, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019; 114(3):414-421. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434899/pdf/acg-114-414.pdf>
5. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;14(2):175-182.e3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636482/pdf/nihms687892.pdf>
6. Mendes-Filho A, Godoy E, Alinho H, Galvão-Neto M, Ramos A, Ferraz A, et. al. Conversão de fundoaplicatura em bypass gástrico em Y-de-Roux para controle da obesidade e do refluxo gastroesofágico: revisão sistemática. *ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig.* [Internet]. 2017;30(4):279-282. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/abcd/v30n4/pt\\_0102-6720-abcd-30-04-00279.pdf](https://www.scielo.br/pdf/abcd/v30n4/pt_0102-6720-abcd-30-04-00279.pdf)
7. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2018; 154(2):267-276. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797499/pdf/nihms897295.pdf>
8. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med* [Internet]. 2018 ;115(3):214-218. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140167/pdf/ms115\\_p0214.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140167/pdf/ms115_p0214.pdf)
9. Hamel C, Ahmadzai N, Beck A, Thuku M, Skidmore B, Pussegoda K, et al. Screening for esophageal adenocarcinoma and precancerous conditions (dysplasia and Barrett's esophagus) in patients with chronic gastroesophageal reflux disease with or without other risk factors: two systematic reviews and one overview of reviews to inform a guideline of the Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC). *Syst Rev* [Internet]. 2020 ;9(1):20. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990541/pdf/13643\\_2020\\_Article\\_1275.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990541/pdf/13643_2020_Article_1275.pdf)
10. Khan A, Kim A, Sanossian C, Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016; 22(4): 1627-1638. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721994/pdf/WJG-22-1627.pdf>
11. Bou Daher H, Sharara AI. Gastroesophageal reflux disease, obesity and laparoscopic sleeve gastrectomy: The burning questions. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019; 25(33): 4805-4813. Disponível em:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543675/>
12. Del Grande LM, Herbella FAM, Katayama RC, Schlottmann F, Patti MG. The role of the transdiaphragmatic pressure gradient in the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2018; 55Suppl 1(Suppl 1): 13-17. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ag/v55s1/1678-4219-ag-s0004280320180000039.pdf>
  13. Dağlı Ü, Kalkan İH. The role of lifestyle changes in gastroesophageal reflux diseases treatment. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2017;28(1):S33-S37. Disponível em: <https://www.turkjgastroenterol.org/en/the-role-of-lifestyle-changes-in-gastroesophageal-reflux-diseases-treatment-1626196>
  14. Tandon A, Rao R, Hotouras A, QM Nunes, M Hartley, R Gunasekeraet, et. al. Safety and effectiveness of antireflux surgery in obese patients. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2017; 99(7):515-523. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697051/pdf/rcsann.2017.0144.pdf>
  15. Nam SY. Obesity-Related Digestive Diseases and Their Pathophysiology. *Gut Liver* [Internet]. 2017; 11(3): 323-334. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5417774/pdf/gnl-11-323.pdf>
  16. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology* [Internet]. 2017; 152(7): 1656-1670. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5609829/pdf/nihms886546.pdf>
  17. Yadlapati R, Dakhoul L, Pandolfino JE, Keswani RN. The Quality of Care for Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017; 62(3): 569-576. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768307/pdf/nihms844340.pdf>
  18. Morozov S, Isakov V, Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018; 24(21):2291-2299. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989243/pdf/WJG-24-2291.pdf>
  19. Lasnibat J, Braghetto I, Gutierrez L, Sanchez F. Gastrectomia vertical e fundoaplicatura como procedimento único em paciente com obesidade e refluxo gastroesofágico. *ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig.* [Internet]. 2017; 30(3): 216-221. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/abcd/v30n3/pt\\_0102-6720-abcd-30-03-00216.pdf](https://www.scielo.br/pdf/abcd/v30n3/pt_0102-6720-abcd-30-03-00216.pdf)
  20. Gharahkhani P, Tung J, Hinds D, Mishra A, Vaughan T, Whiteman D, et. al. Chronic gastroesophageal reflux disease shares genetic background with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2016; 25(4):828-835. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743691/pdf/ddv512.pdf>
  21. Amadi C, Gatenby P. Barrett's oesophagus: Current controversies. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017; 23(28):5051-5067. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537175/pdf/WJG-23-5051.pdf>

22. Tanțău M, Laszlo M, Tanțău A. Barrett's Esophagus - State of the Art. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2018; 113(1):46-60. Disponível em: <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2018-1-46.pdf>
23. Chandar AK, Devanna S, Lu C, Singh S, Greer K, Chak A, et. al. Association of Serum Levels of Adipokines and Insulin with Risk of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015; 13(13): 2241-e179. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827623/pdf/nihms-769751.pdf>
24. Schoppmann SF, Kristo I, Riegler M. Does anti-reflux surgery disrupt the pathway of Barrett's esophagus progression to cancer? *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;3: 101. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327172/pdf/tgh-03-2018.11.07.pdf>
25. Ashrafi D, Osland E, Memon M. Bariatric surgery and gastroesophageal reflux disease. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020;8(Suppl 1):S11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154328/pdf/atm-08-S1-S11.pdf>
26. Offman J, Muldrew B, O'Donovan M, Debiram-Beecham I, Pesola F, Kaimi I, et. al. Barrett's Esophagus trial 3 (BEST3): study protocol for a randomised controlled trial comparing the Cytosponge-TFF3 test with usual care to facilitate the diagnosis of esophageal pre-cancer in primary care patients with chronic acid reflux. *BMC Cancer* [Internet]. 2018; 18(1):784. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091067/pdf/12885\\_2018\\_Article\\_4664.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091067/pdf/12885_2018_Article_4664.pdf)

# USO DE CANABINOIDES PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS MENTAIS

## UPDATE ABOUT THE USE OF CANNABINOIDS FOR MENTAL ILLNES TREATMENT

---

*Idelson V. F. Neto<sup>1</sup>, Flavio Morgado<sup>2</sup>*

---

Palavras-chave: Canabidiol; cannabis; doenças mentais; ansiedade; sistema nervoso central.  
Keywords: Cannabidiol; cannabis; mental illnesses; anxiety; central nervous system.

### RESUMO

**Introdução:** No Brasil, o uso medicinal do CBD via importação em casos específicos é autorizado. Seu uso tem sido liberado através do chamado uso compassivo, que nada mais é que a prescrição de uma substância destinada a pacientes com doenças mentais e sem alternativa de tratamento com produtos já registrados. **Objetivos:** Compreender os mecanismos de ação do uso terapêutico do canabidiol, além de seus benefícios e indicações no tratamento de doenças mentais. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa, de abordagem exploratória-descritiva. Foram incluídos materiais de 2010 a 2020, nacionais e internacionais, com textos completos e disponíveis nos idiomas: português, inglês e espanhol. **Resultados:** Os resultados mostraram que o CBD parece atuar de forma semelhante aos antiepiléticos, pois aumenta a transmissão do GABA, reduzindo a excitabilidade neuronal. Na ansiedade o CBD atua como um inibidor da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) sendo capaz de aliviar os efeitos indutores de ansiedade do estresse e interage com os receptores 5HT1A e esta interação parece estar envolvida na ação ansiolítica, o CBD produziu efeitos abundantes como os do Diazepam, no entanto, CBD não são mediados pela ativação dos receptores de benzodiazepina como Flumazenil. **Conclusão:** Os canabinóides mostraram efeitos promissores em alguns problemas associados ao sistema nervoso central, como comportamentos antissociais, ansiedade, distúrbios do sono, hiperatividade, convulsões e epilepsia. A cannabis medicinal pode fornecer o apoio urgente necessário para lidar com os sintomas dos distúrbios psíquicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

### ABSTRACT

**Introduction:** In Brazil, the medicinal use of CBD by import for specific cases is authorized. Its use can be released through the so-called compassionate use, characterized by the prescription of a substance intended for patients with serious

illnesses and without an alternative treatment with products already registered.

**Objectives:** To understand the mechanisms of action of the therapeutic use of cannabidiol, in addition to its benefits and indications in the treatment of mental illnesses.

**Methods:** This is a narrative literature review study, with an exploratory-descriptive approach. Materials from 2010 to 2020, national, international, with full texts, and available in the languages: Portuguese, English and Spanish, were included. **Results:**

The results showed that CBD seems to act similarly to antiepileptics, as it increases GABA transmission, reducing neuronal excitability. In anxiety, CBD acts as an inhibitor of fatty acid amide hydrolase (FAAH) being able to alleviate the anxiety-inducing effects of stress and interacts with 5HT1A receptors and this interaction seems to be involved in its anxiolytic action, CBD produced consistent effects like those of Diazepam, however, CBD are not mediated by activation of benzodiazepine receptors like Flumazenil. **Conclusion:** Cannabinoids showed promising effects in some problems associated with the central nervous system, such as antisocial behaviors, anxiety, sleep disorders, hyperactivity, seizures and epilepsy. Medical cannabis can provide the urgent support needed to deal with symptoms of psychic disturbances and improve patients' quality of life.

## INTRODUÇÃO

O termo Cannabis se refere a um vegetal da família Cannabaceae que inclui a Cannabis sativa<sup>1</sup>. Ela é uma planta complexa em termos químicos cujo composto psicoativo, ativa os receptores canabinóides produzindo uma sensação de euforia, efeitos psicoativos e neurotóxicos<sup>2</sup>. Já o canabidiol (CBD) é outro composto psicoativo que tem atraído atenção crescente recentemente<sup>3</sup>. O CBD não se liga aos receptores canabinóides<sup>4</sup> e mostrou ter efeitos diferentes, às vezes contra ativos, possuindo diversas possibilidades terapêuticas e até efeitos protetores contra os danos do próprio THC, incluindo efeitos antipsicóticos<sup>5,6</sup>.

A Cannabis sativa, vem sendo dedicada para fins medicinais há milhares de anos. Indicações do uso da planta na China desde 2700 a.C. para o tratamento de diversas condições médicas como constipação intestinal, dores, malária, expectoração, epilepsia, tuberculose, entre outras. Na Índia, há registros do uso da planta desde antes de 1000 a.C., utilizada como ansiolítico e hipnótico na terapia de ansiedade, manias e histeria. Já no início do século XX, extratos de Cannabis eram comercializados na Inglaterra, Alemanha e na América, para o tratamento de distúrbios mentais, especialmente como sedativos e hipnóticos. Após o século XX, houve uma diminuição



no uso da Cannabis sativa para fins médicos, principalmente pelo limitado conhecimento de seus princípios ativos, os quais não eram isolados na época<sup>7</sup>.

As restrições legais impostas ao uso da planta associada ao preconceito e fatores políticos dificultam e continuam sendo um empecilho atualmente para o seu uso. Apesar disso, vem aumentando o número de casos bem-sucedidos do uso do CBD para o tratamento de síndromes caracterizadas por epilepsia e autismo regressivo, esquizofrenia, ansiedade, entre outras patologias. Logo, o maior desafio da ciência médica implica na adaptação social à ideia inovadora da existência de um componente fitocanabinoide comprovadamente eficaz no tratamento para os transtornos psíquicos<sup>8</sup>.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o uso medicinal do CBD via importação em casos específicos, porém, com prescrição especial, laudos médicos e termo de responsabilidade. Destaca-se que, em 2019, A ANVISA aprovou a produção e comércio do Canabidiol no Brasil, possibilitando seu acesso pelo SUS. O uso do canabidiol pode ser liberado por meio do chamado uso compassivo, que se caracteriza pela prescrição de uma substância destinada a pacientes com afeições graves e sem uma alternativa de tratamento com produtos já registrados. A Resolução nº 2113, que data 30 de outubro de 2014, regulamentou o uso compassivo do CBD como terapia médica, restrita para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais<sup>9</sup>.

Em 26 de janeiro de 2015, CBD passou a ser permitido via importação, porquanto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 3/2015, que inseriu a substância na lista C1 da Portaria nº 344/1998 (BRASIL, 2015), que mudou a mesma de “proscrita” a “uso controlado”. Em 5 de maio de 2017, por intervenção da RDC nº 156, em atitude inédita, a Anvisa incluiu a Cannabis sativa na lista de plantas medicinais<sup>10</sup>.

Apesar da regulamentação administrativa, os pacientes com indicação médica de uso do CBD, necessitam ainda recorrer ao Poder Judiciário para obter o fármaco para tratamento das enfermidades que os acometem, pois, o Estado permanece negando o fornecimento<sup>11</sup>.

A ainda preocupações pelo Conselho Federal de Medicina para as atuais restrições impostas ao tratamento com o CBD estão na incerteza quanto ao surgimento de efeitos colaterais de diferentes naturezas, além dos efeitos adversos ainda não relatados e possíveis reações alérgicas inesperadas. Desta forma, o CBD não é



registrado como medicação e seu uso se limita em caráter compassivo, devido ao esgotamento de alternativas terapêuticas medicamentosas<sup>12</sup>.

No Brasil, A Anvisa adotou medidas sanitárias para facilitar o acesso dos produtos à base de canabinóides, A RDC nº 128, de 2 de dezembro de 2016, dispõe sobre produtos à base de canabidiol em associação com outros canabinóides, entre eles o THC. Esta resolução incluiu os produtos com maior frequência de importação por pacientes que precisam do acesso ao CBD. Desde então a Anvisa aprova medicamentos que já são utilizados e aprovados em outros países para importação e utilização no Brasil, como Epidyolex®, Mevatyl®, entre outros<sup>5</sup>. Já que os transtornos mentais têm uma alta prevalência entre a população e um grande impacto na saúde e na qualidade de vida dos pacientes, tratamentos eficientes devem cada vez mais serem estudados e disponibilizados a esse grupo, justificando, portanto, estudos acerca do tema.

## OBJETIVO

**Objetivo primário:** Compreender os mecanismos de ação do uso terapêutico do canabidiol, além de seus benefícios e indicações no tratamento de doenças mentais.

**Objetivos secundários:**

- Descrever o uso do canabidiol de forma terapêutica;
- Apontar como é a mecânica de ação do canabidiol;
- Ressaltar as principais evidências do uso terapêutico do canabidiol para o tratamento dos sintomas associados as doenças mentais.

## MÉTODO

Revisão de literatura narrativa de abordagem qualitativa, com pesquisa exploratória-descritiva, efetuada nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); e National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed), empregando os descritores “cannabidiol” “mental illness” e “anxiety” para artigos publicados a partir de 2010.

Os artigos foram selecionados de uma leitura prévia dos resumos com a finalidade de comparar os mútuos pontos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Nos casos em que a leitura dos resumos não se mostrou suficiente para a formação do contexto, o artigo foi acessado por completo. Posteriormente foi realizada a leitura seletiva dos artigos para organização das informações encontradas, uma leitura

analítica para evidenciar os temas e tópicos mais relevantes a partir de uma seleção das informações que irão interessar a pesquisa de forma geral.

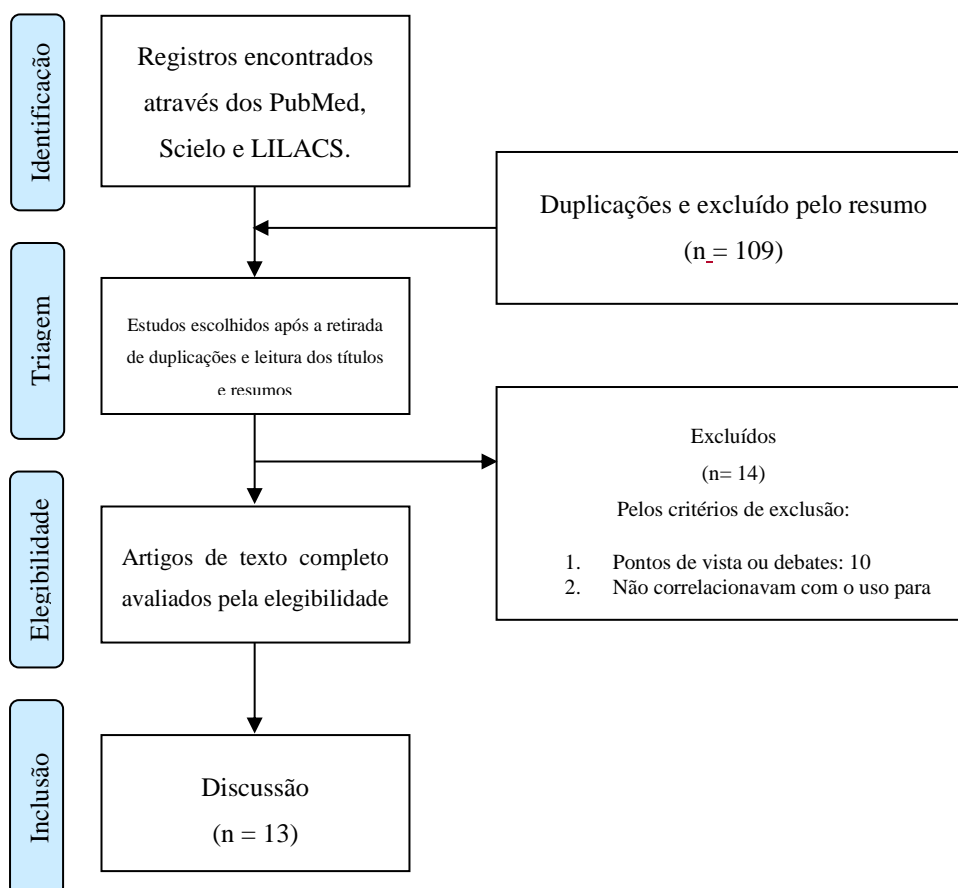
Os critérios para exclusão seguiram ao seguinte pensamento: trabalhos que não refletiam o objetivo desejado da pesquisa; que não tivessem aderência com a área pesquisa e que estivessem inacessíveis no momento da pesquisa e coleta e que, portanto, não teriam proveito para esse estudo.

Na plataforma PubMed foram encontrados 103 artigos; no Scielo 39 e no Lilacs 3. Após a exclusão dos artigos duplicados, leitura de títulos e resumos, restaram 36 artigos, que foram lidos na íntegra. Desses, 14 foram excluídos de acordo com os critérios estabelecidos. A pesquisa finalizou com 22 fontes bibliográficas, sendo 13 usadas na discussão (figura 1).

Resultados Dos Artigos Selecionados, 13 Estudos Foram Incluídos Na Análise Dos Resultados Desta Revisão Narrativa (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição do título, metodologia e resultados encontrados.

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



<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Relevância</b>
Lai et al.	2019	Prevalência de diagnósticos de saúde mental concomitantes na população com autismo	Revisão sistemática e metanálise que demonstra maior prevalência de condições de saúde mental na população autista
Zamberletti et al.	2019	A canabidivarina resgata completamente os déficits cognitivos e atrasa os defeitos neurológicos e motores em camundongos mutantes Mecp2 machos	Ensaio clínico randomizado em camundongos que associa a canabidivarina com atraso nos defeitos neurológicos e motores
Kerr et al.	2018	Alterações no sistema endocanabinóide no modelo de autismo de ácido valpróico de rato	Ensaio clínico randomizado sobre o papel do canabideol na regulação da emocionalidade e do comportamento social
Cooper et al.	2017	Canabinóides no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade	Ensaio clínico randomizado sobre o uso de cannabis no TDAH.
Lucena et al.	2017	O canabidiol no tratamento da ansiedade	Revisão de literatura sobre o canabidiol no tratamento da ansiedade
Silva et al.	2017	O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade	Revisão de literatura sobre a dosagem do canabideol no tratamento da ansiedade
Matos et al.	2017	O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia	Revisão de literatura do canabideol para tratamento de crises convulsivas e sua segurança.
Moreira et al.	2015	Utilização do canabidiol como ansiolítico	Revisão de literatura sobre potencial terapêutico do canabideol como um novo e promissor fármaco ansiolítico
Bahorik et al.	2014	Breve relatório: O impacto do uso indevido de álcool e cannabis na cognição entre indivíduos com esquizofrenia	Revisão sistemática sobre benefício da nova terapêutica de remediação cognitiva
Brandão	2014	Ciclos de atenção à maconha no Brasil	Revisão de literatura sobre o uso de canabideóides como droga recreativa
Alexander	2014	Potencial terapêutico de drogas relacionadas à cannabis	Revisão de literatura sobre uso da cannabis para tratamento da epilepsia, distúrbios alimentares, esclerose múltipla e glaucoma
Koppel et al.	2014	Eficácia e segurança da maconha medicinal em distúrbios neurológicos selecionados	Revisão sistemática sobre os canabideoides no tratamento de Espasticidade, Dor central ou espasmos dolorosos, Disfunção urinária, Tremor, discinesias induzidas por levodopa em pacientes com doença de Parkinson.
Schier et al.	2012	Canabidiol como o um ansiolítico	Revisão de literatura sobre uso do canabideol para transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade social e transtornos de estresse pós-traumático

## DISCUSSÃO

### Mecanismos De Ação Do Uso Terapêutico Do Canabidiol

Os efeitos do fármaco canabidiol são diferentes aos do  $\Delta 9$ -THC. O número de publicações sobre o CBD cresceu consideravelmente nos últimos anos, o que sustenta o pensamento de que o CBD possui uma gama de efeitos hipotéticos terapêuticos; entre essas possibilidades, as propriedades ansiolíticas e antipsicóticas se destacam. Os efeitos ansiolíticos do CBD são, de certa forma semelhantes aos medicamentos

aprovados para tratar a ansiedade, embora suas doses efetivas não tenham sido claramente estabelecidas e os mecanismos subjacentes a esses efeitos não sejam totalmente compreendidos. A baixa ligação do CBD para com neurorreceptores canabinóides e suas propriedades agonistas nos receptores 5-HT<sub>1A</sub> já foram demonstradas repetidamente<sup>1</sup>.

Em termos da farmacocinética, o CBD faz seu metabolismo de primeira passagem e é transformado em vários metabólitos ativos que irão para o SNC, dentre eles existe o: 7-hidroxi-CBD, ácido 7-oic-CBD. O seu tempo de meia vida em humanos, determinado por pesquisas esta entorno de 18 a 33 horas em administração via intravenosa, 27 a 35 horas através da via inalatória e 2 a 5 dias em uso por via oral. Estudos realizados recentes in vitro têm demonstrado que o CBD é inibidor das enzimas do citocromo P450 o que causa uma interação farmacológica importante. Em animais, evidenciou-se uma diminuição do potencial terapêutico de fármacos anticonvulsivantes, todavia o mecanismo não está esclarecido. Já no quesito farmacodinâmica o CBD está bem estabelecido. Este tem afinidade de ligação pelos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. A depender de sua concentração plasmática ela interfere nesta afinidade, além disso, ela pode proporcionar papel agonista nos receptores serotoninérgicos e opióides. Nanoconcentrados do fármaco CBD podem ter papel nas sinapses de inibição, com os neurotransmissores do tipo: norepinefrina, dopamina, serotonina e GABA<sup>2</sup>.

O mecanismo de ação exato ainda é desconhecido para as propriedades antipsicóticas potenciais do CBD. Ao contrário de outros medicamentos antipsicóticos, o CBD não afeta muito os neurônios dopaminérgicos e, ao contrário do THC, não se conecta aos receptores canabinóides. Entretanto, refere-se que o CBD leva a um aumento dos níveis de anandamida no LCR, um dos principais ligantes endocanabinóides, bloqueando sua enzima degradante, amida hidrolase de ácido graxo, ou competindo com transportadores intracelulares de anandamida. É interessante notar que os níveis de anandamida estão correlacionados de forma negativa com a gravidade dos sintomas psicóticos, enquanto seus níveis aumentados de anandamida em pacientes psicóticos tratados com CBD estão correlacionados com a melhora clínica. Isso pode determinar que o fármaco em estudo contribui para a melhora da psicose, aumentando os níveis endógenos de anandamida<sup>7</sup>.

O canabidiol (CBD) é uma das 113 substâncias químicas encontradas na Cannabis sativa<sup>1</sup>. A planta contém aproximadamente 60 compostos farmacologicamente ativos ("canabinóides"). O

D-9-tetra-hidrocanabinol (THC) foi isolado em 1964 e o canabidiol não psicoativo (CBD) em 1963. A proporção em preparações botânicas e farmacêuticas determina à terapêutica efeitos psicoativos, com estes emergindo quando o THC tem maior concentração. A presença de receptores canabinóides no cérebro levou à descoberta de ligantes endógenos (endocanabinóides) como anandamida e 2-araquidonilglicerol. O sistema endocanabinóide é amplamente distribuído no cérebro e medula espinhal, com receptores CB-1 concentrados no hipocampo, córtices de associação, gânglios da base, cerebelo, medula espinhal (especialmente os gânglios da raiz dorsal) e nervos periféricos, incluindo sintomas simpáticos pré-sinápticos terminais nervosos (e estão notavelmente ausentes do tálamo e tronco cerebral<sup>2</sup>.

Os receptores CB-2 são encontrados na periferia, incluindo tecido linfático, e em concentrações mais baixas em algumas regiões do cérebro, incluindo o cinza periaquedutal. A ativação através de proteínas de membrana provoca respostas fisiológicas esperadas dessas regiões, incluindo sentimentos de bem-estar ou psicose (dependendo da “dose” de THC), memória prejudicada e alterações cognitivas, função locomotora lenta, bem como antinociceptivos, antieméticos, antiespasticidade e promotores do sono<sup>3</sup>. A ativação do receptor inibe a adenilato ciclase, conversão de adenosina monofosfato cíclico em adenosina trifosfato e inibe a liberação de múltiplos neurotransmissores, incluindo acetilcolina, dopamina, e glutamato, quando há excitação neuronal. Efeitos indiretos sobre opiáceos, serotonina, NMDA e receptores de ácido g-aminobutírico permitem aos endocanabinóides modular outras redes. A concentração de THC presente nas formulações e a proporção de THC ao CBD, que limita os efeitos psicoativos do THC, desempenham um papel nos efeitos terapêuticos dos produtos de cannabis<sup>4,5</sup>.

### **Uso Terapêutico Do Canabidiol**

O CBD exerce uma atividade agonista nos receptores 5-HT<sub>1a</sub> (isto é, sistema serotoninérgico), que pode mediar suas propriedades farmacológicas antidepressivas, ansiolíticas e pró-cognitivas. Na verdade, os efeitos terapêuticos do CBD foram testados em pacientes que sofrem de transtorno de ansiedade, uma comorbidade psiquiátrica que afeta pelo menos 20% das pessoas com TEA. Os possíveis benefícios do CBD, devido aos seus efeitos potenciais no sistema dopaminérgico, também foram estudados em indivíduos que sofrem de psicose, o que também pode representar um problema de saúde mental para indivíduos autistas<sup>14</sup>.

Os efeitos de outros canabinóides foram pouco explorados na pesquisa

clínica. A canabidivarina (CBDV) melhorou os déficits neurológicos e sociais em camundongos mutantes *Mecp2* sintomáticos iniciais, um modelo da síndrome de Rett. Além disso, provou ser um anticonvulsivante eficaz em vários modelos de epilepsia. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o componente psicoativo da cannabis, pode aumentar a duração do sono, sendo um candidato potencial para um efeito sedativo. Além disso, parece reduzir a atividade locomotora, o que é indicativo de uma diminuição no comportamento do tipo ansiedade<sup>15</sup>. De acordo com um recente ensaio piloto randomizado<sup>16</sup>, um composto canabinoide contendo uma proporção de 1: 1 de THC: CBD, melhora significativamente os sintomas de hiperatividade, impulsividade e medidas de inibição em adultos com TDAH, uma condição que parece afetar cerca de 28% dos indivíduos autistas.

Como mencionado acima, o TEA apresenta sérios déficits na interação social e comunicação, bem como comportamentos repetitivos. No entanto, medicamentos psicotrópicos são frequentemente prescritos na prática clínica diária, com o aparecimento frequente de efeitos colaterais. Dadas suas propriedades, os canabinóides foram propostos como opções terapêuticas candidatas em pessoas com TEA<sup>17</sup>.

Descobriu-se que o CBD e alguns derivados causam um efeito ansiolítico seletivo no labirinto em cruz elevado, dentro de uma faixa limitada de doses. Uma única dose de nabilona produziu apenas uma leve melhora na ansiedade; em um tratamento de dose repetida, uma melhora dramática na ansiedade foi observada no grupo de nabilona<sup>4</sup>. Os efeitos do CBD nos padrões de sono humanos foram notados há muito tempo. Densidade de movimento ocular reduzida foi observada, com alguma tolerância se desenvolvendo para este efeito. THC é sedativo, enquanto o CBD tem propriedades de alerta, pois aumenta a atividade de vigília e neutraliza a atividade sedativa residual do THC<sup>18</sup>.

Na análise da farmacocinética, o CBD sofre metabolismo pré-sistêmico onde o mesmo é subdividido em vários metabólitos ativos para o eixo cérebro-espinal dentre eles pode-se citar: 7-hidroxi-CBD, ácido 7-oic-CBD. O CBD tem um tempo de meia vida em humanos, determinado por pesquisas de 18 a 33 horas em via de administração intravenosa, 27 a 35 horas através do fumo, e 2 a 5 dias em utilização via oral. Pesquisadores ao realizarem estudos recentes *in vitro* têm mostrado que o CBD é inibidor das enzimas do citocromo P450 o que determina interação farmacológica importante. Estudos evidenciaram uma diminuição do potencial terapêutico de fármacos anticonvulsivantes em animais, todavia o mecanismo não está esclarecido. Já a farmacodinâmica do CBD está bem estabelecida. Este fármaco tem afinidade pelos receptores CB1

e CB2. A concentração plasmática interfere nesta afinidade, além de proporcionar papel agonista em receptores serotoninérgicos e opioides. Nanoconcentrados de CBD podem ter papel inibidor em sinapses com neurotransmissores do tipo: norepinefrina, dopamina, serotonina e GABA<sup>3</sup>.

### **Uso Terapêutico Do Canabidiol Para O Tratamento Dos Sintomas Associados As Doenças Mentais**

Segundo Brandão<sup>17</sup>, na atualidade acredita-se que os canabinóides estejam envolvidos na remodelação dos circuitos neuronais, na extinção de memórias traumáticas, além de formação de novas memórias e efeito de proteção de neurônios.

A epilepsia é uma das doenças que podem ocorrer em pacientes com transtornos mentais, e a presença de convulsões ou anormalidades não epiléticas nos padrões de EEG pode ser parcialmente responsável pelos comportamentos desafiadores ou agressividade. Assim, a correção dessas anormalidades poderia melhorar, pelo menos em parte, os problemas comportamentais.

Digno de nota, o Transtorno de Espectro Autista e epilepsia, estão ambas associadas a anormalidades na neurotransmissão GABA inibitória, redução da expressão da subunidade GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. Essas anormalidades podem elevar o equilíbrio excitatório/inibitório, resultando em uma hiperexcitabilidade do córtex, com um risco aumentado de convulsões. A literatura mostra que o CBD parece atuar de forma semelhante aos antiepiléticos, pois aumenta a transmissão do GABA, reduzindo a excitabilidade neuronal<sup>13</sup>.

Para Alexander<sup>18</sup>, a associação de administração de Cannabis e ansiedade é complexa e pouco compreendida, uma vez que a justificativa para o uso de cannabis geralmente inclui o desejo de reduzir os níveis de estresse. Existem evidências de modelos pré-clínicos que sugerem que a ansiedade induzida pelo estresse está associada a uma redução nos níveis de AEA no SNC. De fato, a administração aguda de um inibidor da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) foi capaz de aliviar os efeitos indutores de ansiedade do estresse; esse efeito parecia ser mediado exclusivamente pelo receptor canabinóide CB. Curiosamente, usar um modelo de mouse para expressar uma variação comum no gene FAAH humano resultou em menor atividade FAAH no SNC, uma mudança no circuito neuronal e diminuição de comportamentos semelhantes a ansiedade. Dada a persistência natureza generalizada do estresse e da ansiedade, e seu enorme custo, humanos e econômicos, parece haver um potencial positivo para terapêutica canabinóide nesta área.



As pesquisas realizadas em humanos saudáveis, foi administrado o canabidiol (1mg/kg) juntamente com uma dose elevada de delta-9-THC (0,5mg/kg) que, resultou em uma redução dos sintomas ansiogênicos proporcionados pelo delta-9-THC. Em testes comparativos realizados com diazepam (10mg), ipsapirona (5mg) e o canabidiol (300mg) num estudo clínico em dupla ocultação comprovou-se que tanto o canabidiol, quanto os dois ansiolíticos citados tiveram resultados positivos na redução da ansiedade induzida pela SFP. Em outro ensaio clínico utilizado pelo mesmo método, os pacientes receberam o CBD (400mg) ou placebo em duas sessões experimentais, com um intervalo de uma semana sendo avaliados por meio do SPECT, demonstrou resultados de que o CBD apresenta efeito ansinomolíticos<sup>19</sup>

Estudos realizados via administração do CBD sob uma alta dose mostraram que o mesmo não promoveu efeitos colaterais tóxicos e nem induziu efeito de sedação. Além disso, este fármaco mostrou efeitos de modulação na ativação de áreas límbicas e paralímbicas consistentes com o efeito de drogas ansiolíticas em pacientes com transtorno de ansiedade e em sujeitos saudáveis sedativos<sup>20</sup>.

Os mecanismos quais o CBD atua para diminuir a ansiedade foram analisados em vários modelos animais de ansiedade usando roedores. Um desses estudos usou o teste de conflito, no qual o roedor é privado de água e colocado em uma gaiola tendo a parte inferior da grade eletrificada desta forma o animal recebe um choque após lamber a água por um número pré-determinado de vezes. Nesse estudo três substâncias foram testadas, sendo elas: CBD (2,5, 5 e 10 mg/kg), diazepam e flumazenil (um antagonista dos receptores de benzodiazepina), além de veículo (placebo). Os testes realizados demonstraram que o CBD tem efeitos copiosos com os do diazepam, aumentando o número de lambidas mesmo que resultassem em punição. Já o flumazenil antagonizou o efeito ansiolítico do diazepam, mas não o do CBD, propondo que os efeitos deste não são mediados pela ativação dos receptores de benzodiazepina<sup>21</sup>.

Sendo assim, estudos apresentam a tese de que os efeitos ansiolíticos do CBD não tem uma correlação com mediadores dos receptores benzodiazepínicos; por outro lado, este canabinóide tem afinidade com os receptores 5HT1A e esta gera uma interação que parece estar envolvida na sua ação de efeito ansiolítico. Já nos humanos, a utilização aguda e crônica do CBD provou não ter qualquer contra indicativo, sendo considerada segura para fins terapêuticos em uma ampla faixa de dosagem. Em um estudo com 24 pacientes com transtorno de ansiedade social (TAS) comparados com

pacientes saudáveis submetidos a uma situação de ansiedade, como falar em público. Dos pacientes com TAS 12 receberam CBD (600mg); outros 12, placebo, e o mesmo número de controles de pacientes saudáveis realizou o teste sem receber medicações. Os pacientes com TAS em uso do CBD não apresentaram diferenças significativas dos pacientes saudáveis (grupo controle), porém quando comparados aos doze pacientes com TAS que receberam placebo, esses pacientes demonstraram menores níveis de ansiedade em suas fases antecipatória e de performance do teste, além de redução dos sintomas somáticos e menor auto avaliação negativa<sup>22</sup>.

O uso da cannabis por via inalatória, por indivíduos saudáveis, associou-se a um pior desempenho cognitivo, seja ela usada de forma aguda ou crônica. A suspensão do seu uso reverte parcialmente esta queda no desempenho, sem o normalizar. Poucos estudos analisaram a influência na cognição do uso da cannabis na forma inalada nos pacientes com afeições neurológicas. Pacientes com esclerose múltipla que são usuários de cannabis na forma inalada, seja com intuito recreativo ou terapêutico, apresentaram pior prognóstico cognitivo em teste de velocidade de processamento de informação, memória operacional, funções executivas e processamento visoespacial. Na população idosa poucos estudos foram realizados para avaliar a relação do canabidiol com o declínio da cognição<sup>9</sup>.

O autor Matos et al. <sup>7</sup> concluiu em seu estudo que o canabidiol possui vasto potencial terapêutico importante em nível do SNC no tratamento de diversos distúrbios neurológicos. Além disso, o canabidiol a partir de seu efeito anticonvulsivo revelou-se ser capaz de reduzir as crises de pacientes com mal epilético que estão em tratamento e apresentam farmacoresistência, bem como evitar os danos cerebrais destrutíveis e impedir efeitos retrógrados no desenvolvimento neurológico de crianças e adolescentes. Sendo necessário que estudos clinicamente comprovados, envolvendo um grande número de participantes, sejam realizados em prol da análise minuciosa das propriedades farmacocinéticas do canabidiol, para que o processo de aprovação para o uso medicinal do canabinóide como fármaco.

## **CONCLUSÃO**

Os canabinóides mostraram efeitos promissores em alguns problemas associados ao sistema nervoso central, como comportamentos antissociais, ansiedade, distúrbios do sono, hiperatividade, convulsões e epilepsia. Os CBD mostraram ter efeitos antiepiléticos, pois aumentam a transmissão do GABA, reduzindo a excitabilidade

neuronal, além de exercer uma atividade agonista nos receptores 5-HT<sub>1a</sub>, o que pode mediar suas propriedades farmacológicas antidepressivas, ansiolíticas e pró-cognitivas.

Portanto, a cannabis como uso medicinal pode fornecer um complemento necessário aos pacientes refratários as terapias convencionais, de forma a lidar com os sintomas dos transtornos mentais e melhorar a qualidade de vida dos mesmos.

## REFERÊNCIAS

1. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and developmental disabilities monitoring network. *MMWR Surveill Summ.* 2020 [citado em 18 Jun. 2021]; 69(1):1-12. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/ss/ss6904a1.htm>
2. Besag FM. Epilepsy in patients with autism: Links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018 [citado em 18 Jun. 2021];14(1):1-10. Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.2147%2Fndt.s120509>
3. Kerr D, Downey L, Conboy M, Finn D, Roche M. Alterations in the endocannabinoid system in the rat valproic acid model of autism. *Behav. Brain Res.* 2013 [citado em 18 Jun. 2021]; 249(1):124–132. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/236637740\\_Alterations\\_in\\_the\\_endocannabinoid\\_system\\_in\\_the\\_rat\\_valproic\\_acid\\_model\\_of\\_autism](https://www.researchgate.net/publication/236637740_Alterations_in_the_endocannabinoid_system_in_the_rat_valproic_acid_model_of_autism)
4. Servadio M, Melancia F, Manduca A, Di Masi A, Schiavi S, Cartocci V, Pallottini V, Campolongo P, Ascenzi P, Trezza V. Targeting anandamide metabolism rescues core and associated autistic-like symptoms in rats prenatally exposed to valproic acid. *Transl. Psychiatry.* 2016 [citado em 18 Jun. 2021];6(1):e902-912. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/tp2016182>
5. Conselho Federal de Farmácia. Parecer nº 00024/2019-CTC/CFF. Cff. 2019 [citado em 8 Mai. 2021]; -36. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/PTC%20CEBRIM%20CFF%2009\\_08\\_2019%20marca%20dagua.pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/PTC%20CEBRIM%20CFF%2009_08_2019%20marca%20dagua.pdf).
6. Pereira JLC. Avaliação da administração oral do Canabidiol em voluntários saudáveis. 2013. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2013 [citado em 18 Jun. 2021]. Disponível em: [https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-27062013-154300/publico/Dissertacao\\_original.pdf](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-27062013-154300/publico/Dissertacao_original.pdf).
7. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonso RSO. Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Rev. Virtual Quimimica.* 2017 [citado em 18 Jun. 2021];2(9): 1-29. Disponível em: [http://rvq.sbq.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=744](http://rvq.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=744).
8. Koppel B, Brust J, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2014 [citado em 18 Jun. 2021]; 82(17):1556-1563. Disponível em: <http://10.1212/WNL.0000000000000363>.

9. Brucki S, Frota N, Schestatsky P, Souza A, Carvalho V, Manreza M, et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2015 [citado em 18 Jun. 2021]; 73(4):371-374. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/cBJ9YQppCC54HwNtJQJrbMg/?lang=en&format=pdf>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 156, de 5 de maio de 2017. Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 1/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras - DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. *Diário Oficial da União, Brasília*. 2017 [citado em 18 Jun. 2021]. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20198336/do1-2017-05-08-resolucao-rdc-n-156-de-5-de-maio-de-2017-20198229](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20198336/do1-2017-05-08-resolucao-rdc-n-156-de-5-de-maio-de-2017-20198229).
11. Gurgel H, Lucena G, Faria M, Maia G. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. *Saúde e Sociedade (Pernambuco)*. 2019 [citado em 18 Jun. 2021]; 28(3):283-295. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/9tJ7FDcg56PLDkKhDWsvT8D/?lang=pt&format=pdf>
12. Leweke F, Mueller J, Lange B, Rohleder C. Therapeutic Potential of Cannabinoids in Psychosis. *Biological Psychiatry*. 2016 [citado em 18 Jun. 2021]; 79(7):604-612. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(15\)00995-6/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(15)00995-6/fulltext)
13. Cifelli P, Ruffolo G, DeFelice E, Alfano V, Vliet EA, Aronica E, et al. Phytocannabinoids in neurological diseases: Could they restore a physiological GABAergic transmission. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 [citado em 18 Jun. 2021]; 21(1):723-732. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/723>.
14. Bahorik A, Cornelius J, Bangalore S, Newhill C, Keshavan M, Eack S. Brief report: The impact of alcohol and cannabis misuse on cognition among individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2014 [citado em 18 Jun. 2021]; 1(3):160-163. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2215001314000183?token=ACD84E1098E2EA9C4C71071DAE335BA6727D634A1D41DC04813454A742B02D224048EABB2BFC0EFF711C14CE89254D17&originRegion=us-east-1&originCreation=20210621184325>
15. Lai MC, Kassee C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 [citado em 18 Jun. 2021]; 6(1): 819–829. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30289-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30289-5/fulltext)
16. Zamberletti E, Gabaglio M, Piscitelli F, Brodie JS, Woolley RM, Barbiero I, et al. Cannabidivarin completely rescues cognitive deficits and delays neurological and motor defects in male MECP2 mutant mice. *J. Psychopharmacol.* 2019 [citado em

- 18 Jun. 2021]; 33(1):894–907. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881119844184>
17. Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* Volume (27). 2017 [citado em 18 Jun. 2021]; 27(1):795–808. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X17302377?via%3Dihub>
18. Brandão MD. Ciclos de atenção à maconha no Brasil. *Revista de Biologia. Universidade de São Paulo.* 2014 [citado em 18 Jun. 2021];13(1): 1-10. Disponível em: <http://10.7594/revbio.13.01.01>.
19. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Progress in Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry.* 2016 [citado em 18 Jun. 2021]; 64(1):157-166. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.07.001>
20. Lucena JL, Cunha PJ, Andrade ETS, Lima RM, Mariz SR. O canabidiol no tratamento da ansiedade. *Congrepics. [Campina Grande].* 2017 [citado em 18 Jun. 2021]; 3(1):1-2. Disponível em: [https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/congrecpics/2017/TRABALHO\\_EV076\\_MD7\\_SA4\\_ID1140\\_06092017002232.pdf](https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/congrecpics/2017/TRABALHO_EV076_MD7_SA4_ID1140_06092017002232.pdf).
21. Moreira AM, Medeiros FC, Cardoso RA. Utilização do canabidiol como ansiolítico. *Rev. Unitri.* 2015 [citado em 18 Jun. 2021];1(1):1-20. Disponível em: <https://interfaces.leaosampaio.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/viewFile/741/pdf>.
22. Schier ARM, Ribeiro NPO, Silva ACO, Hallak JHC, Crippa JAS, Nardi AE, et al. Canabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2012 [citado em 18 Jun. 2021]; 34(1):104-117. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000500008>
23. Silva DOF, Reis MC, Santos BE, Abreu CF, Santos LV, Dourado MSCI, Resende VVL. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília.* 2017 [citado em 18 Jun. 2021];2(6): 255-260. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/7896>

# TDAH NO ADULTO: EFEITOS DO DIAGNÓSTICO TARDIO

## ADHD IN ADULTS: EFFECTS OF LATE DIAGNOSIS

Ana Maria G. Costa<sup>1</sup>; Marcos José R. Argolo<sup>2</sup>

1Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos [anamariaguimaraesunifeso@gmail.com](mailto:anamariaguimaraesunifeso@gmail.com); 2 Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [marcosargolo@yahoo.com.br](mailto:marcosargolo@yahoo.com.br)

### RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é representado pela combinação de desatenção e hiperatividade-impulsividade. Cerca de 2/3 das crianças com TDAH seguem com sintomas na vida adulta e nesta população a taxa de agregação familiar, ou seja, sintomas presentes nos pais e/ou filhos, é maior do que nos que entram em remissão. **Objetivo:** Identificar as dificuldades dos adultos sem diagnóstico e tratamento. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica através do banco de dados Scielo, Google Scholar e PubMed. **Discussão:** A identificação do TDAH em adultos pode ter como ponto de partida o levantamento de alguns possíveis sintomas primários através de um questionário denominado ASRS-18. Os indivíduos adultos com TDAH podem se apresentar com comorbidades, o que pode dificultar o diagnóstico. As comorbidades mais frequentes são as psiquiátricas, como transtornos de ansiedade e do humor. O TDAH afeta de forma negativa o portador, sua família e a sociedade, já que estes indivíduos apresentam problemas na escola, faculdade, trabalho e outros. O TDAH é uma condição tratável e o plano de intervenção é multidisciplinar para atender as necessidades psicológicas, comportamentais, ocupacionais e educacionais. A indicação para uso dos medicamentos são os adultos com prejuízo significativo em mais de um domínio após as modificações ambientais. **Considerações finais:** É importante realizar o diagnóstico precoce e tratamento adequado para evitar perpetuação dos sintomas e prejuízo global na vida do indivíduo.

**Descritores:** “Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade” “adultos” “diagnóstico tardio”.

### ABSTRACT

**Introduction:** Deficit and attention disorder with hyperactivity (ADHD) is represented by the combination of inattention and hyperactivity-impulsivity. About 2/3 of children with ADHD continue with symptoms in adulthood and in this population the rate



of family aggregation, that is, symptoms present in parents and / or children, is higher than in those who go into remission. **Aims:** To identify the difficulties of adults without diagnosis and treatment, focusing on anxiety generated by ADHD. **Methods:** A bibliographic review was carried out using the Scielo, Google Scholar and PubMed databases. **Discussion:** The identification of ADHD in adults can have as a starting point the survey of some possible primary symptoms through a questionnaire called ASRS-18. Adult individuals with ADHD may present with comorbidities which can make diagnosis difficult. One of the most frequent comorbidities is psychiatric, such as anxiety and mood disorders. ADHD negatively affects the individual, family and society, as they have problems at school, college, work and others. ADHD is a treatable condition and the intervention plan is multidisciplinary to meet psychological, behavioral and occupational or educational needs. The indication for the use of medications is adults with significant impairment in more than one domain after environmental changes. **Final considerations:** It is important to carry out an early diagnosis and adequate treatment to avoid the perpetuation of symptoms and global damage in the individual's life.

**Keywords:** *“Attention Deficit Disorder with Hyperactivity” “adults” “delayed diagnosis”.*

## INTRODUÇÃO

A atenção é caracterizada pelo processo onde a consciência é direcionada para um estímulo preciso, podendo este ser uma imagem perceptiva ou representativa, afeto ou pensamento<sup>1</sup>. Portanto, o que a atenção é direcionada é obtido com maior clareza e nitidez<sup>1</sup>. A atenção é uma ajudante da consciência, pois otimiza-a e proporciona um processamento eficaz dos conteúdos mentais, sendo a atenção necessária para algo se tornar consciente<sup>1</sup>. O interesse pode influenciar a atenção de forma direta. A atenção interfere na sensopercepção e na memória, neste último a atenção é importante para fixar novas informações ou evocar as antigas<sup>1</sup>.

O Transtorno de déficit e atenção com hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neurobiológico de origem multifatorial, caracterizado pela interação genética e ambiental<sup>2</sup>. Estudos mostram que portadores de TDAH têm alterações na região frontal e nos neurotransmissores dopamina e noradrenalina, principalmente. Existem diversos fatores de risco para TDAH na infância, como: uso de nicotina e álcool na gestação, sofrimento fetal, exposição a chumbo e problemas familiares, como discórdia conjugal, baixa instrução da mãe, família com apenas um dos pais, nível socioeconômico baixo<sup>3</sup>.



Somado a isto, existem fatores de risco para persistência de TDAH na vida adulta, estes são: gravidade dos sintomas na infância, grande prejuízo na infância (deficiências acadêmicas, comportamentais e sociais), sintomas combinados de desatenção e hiperatividade/impulsividade<sup>4</sup>.

A prevalência do TDAH em adultos na população geral varia de 2,5% a 8%, porém cerca de 60 a 70% das crianças com TDAH apresentarão o diagnóstico na vida adulta, com maior incidência na população masculina<sup>5,6</sup>. Independentemente de intervenções e da sintomatologia, entre 40 e 80% dos portadores de TDAH ainda preencherão critérios diagnósticos e entre 8 e 66% na adolescência tardia e na vida adulta<sup>5,6</sup>. No geral, cerca de 2/3 das crianças com TDAH seguem com sintomas na vida adulta e nesta população a taxa de agregação familiar, ou seja, sintomas presentes nos pais e/ou filhos, é maior do que nos que entram em remissão<sup>5</sup>. Diversos estudos apontam que 4,4% dos adultos em todo o mundo tem TDAH com quadro completo de sintomas<sup>4,7</sup>.

O TDAH se caracteriza pela combinação de desatenção e hiperatividade-impulsividade<sup>7</sup>. Aparece na infância e em mais da metade dos casos permanece na vida adulta, entretanto, os sintomas de inquietude ficam mais brandos<sup>7</sup>. Os sintomas nas crianças são associados com dificuldades na escola e no relacionamento com outros indivíduos, já em adultos está mais associado com problema de desatenção para tarefas do dia-a-dia e do trabalho, como dificuldade de memória e tem elevada incidência de outros distúrbios associados, como abuso de drogas e álcool, ansiedade, transtorno bipolar e depressão<sup>7,8</sup>.

O diagnóstico do TDAH é essencialmente clínico e utiliza-se critérios de sistemas classificatórios como DSM-V e o CID-10 com auxílio de exames neurológicos<sup>6</sup>. No entanto, em adultos, pode-se começar o manejo com o questionário denominado ASRS-18, que foi desenvolvido por pesquisadores em colaboração com a Organização Mundial de Saúde<sup>3</sup>. É válido associar o uso de outras escalas para diagnóstico de distúrbios do humor, ansiedade e abuso de drogas<sup>4</sup>. Após o diagnóstico, o manejo do indivíduo deve seguir uma abordagem múltipla, com foco no controle dos sintomas, educação continuada e melhoria do relacionamento interpessoal<sup>4</sup>. Em adultos, podem ser prescritos psicoestimulantes, antidepressivos e atomoxetina. Somado a isto, é útil alterar o ambiente de trabalho, treinar as habilidades organizacionais, realizar terapia de grupo ou individual para ajudar a desenvolver formas de compensar o TDAH<sup>4</sup>. No entanto, o manejo deve ser voltado em adaptações para confrontar os problemas pertinentes a esta

desordem<sup>3,4,5</sup>.

Como o TDAH em adultos é uma desordem caracterizada por problemas de relacionamento interpessoal e alteração do humor é mais difícil realizar o diagnóstico<sup>5</sup>. As pessoas com TDAH não diagnosticadas e sem manejo direcionado a esta situação podem ter desempenho insatisfatório nas atividades escolares e laborativas podendo gerar baixa autoestima e comprometimento importante nas relações interpessoais, por exemplo elevando o número de separações e divórcios<sup>5</sup>. Esse grau de insatisfação em várias áreas pode levar ao abuso de substâncias, envolvimento em acidentes de trânsito e outros distúrbios psiquiátricos<sup>4,5,8</sup>. Sendo assim, o diagnóstico precoce e tratamento adequado podem reduzir os sintomas significativamente<sup>4,5,8</sup>.

Como o diagnóstico tardio de TDAH gera prejuízo em diversas esferas da vida do indivíduo, esse artigo se faz necessário para apresentar suas consequências e o impacto na vida do indivíduo com TDAH na fase adulta.

## **OBJETIVO**

O estudo tem como propósito identificar as dificuldades dos adultos sem diagnóstico e tratamento para o TDAH.

## **MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura através do banco de dados Scielo e PubMed. Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: “*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*”, “*adults and delayed diagnosis*”. Tais descritores foram empregados no site Pubmed, utilizando-se do operador booleano “AND” para limitar a busca, sendo encontrados 1.550 publicações.

Para critério de inclusão, foram selecionados artigos disponibilizados em texto completo gratuitos no idioma português, inglês e espanhol e que discorriam sobre TDAH no adulto no período de 1990 a 2021. Como critério de exclusão, foram desprezados todos os artigos que não respondiam ao objetivo e os artigos publicados antes de 1990. Foram então, selecionados 17 artigos com relevância para o estudo.

## **DISCUSSÃO**

A atenção se apresenta com quatro funções principais: atenção seletiva, vigilância, detecção de sinal, sondagem e a atenção dividida<sup>1</sup>. A atenção seletiva refere a capacidade de prestar atenção em alguns estímulos e ignorar os outros<sup>1</sup>. A vigilância e a detecção de sinal que é definida como uma espera passiva de um estímulo que pode

surgir em algum momento<sup>1</sup>. A sondagem refere a procura ativa por um estímulo particular<sup>1</sup>. Por último, a atenção dividida representa distribuição dos recursos de atenção entre duas ou mais tarefas para que seja realizada de forma simultânea<sup>1</sup>. A nível de alteração na função psíquica denominada atenção, tem-se as alterações quantitativas que são hipoprosexia, ou seja, diminuição global da atividade da atenção que afeta tanto a tenacidade (capacidade de concentração) como mobilidade (capacidade de desviar da atenção de um objeto para outro) e aprosexia (abolição da atenção). Ademais, tem-se as alterações qualitativas ou chamadas de paraprosexias ou dispropexias a qual a tenacidade e mobilidade se desviam em sentidos opostos, sendo esta representada por rigidez da atenção (hipertenacidade com hipomobilidade da atenção) e labilidade da atenção (hipotenacidade com hiper mobilidade da atenção) <sup>1</sup>. No TDAH, ocorre hipotenacidade e hiper mobilidade da atenção, além dos distúrbios relacionados a impulsividade e hiperatividade<sup>1</sup>.

A maioria do diagnóstico de TDAH em adultos são tardios<sup>9</sup>. Essa fator pode ser explicado pela características dos sintomas nessa população ser mais leves do que na criança e há poucas informações sobre o perfil clínico do paciente portador desta condição<sup>9</sup>. Somado a isto, existe estudos que mostram que há uma menor frequência de externalização de sintomas clássicos e um aumento de comorbidades que podem ser relacionadas a diversas situações, sendo um fator de confusão para o investigador clínico<sup>9</sup>.

A identificação do TDAH em adultos pode ter como ponto de partida o levantamento de alguns possíveis sintomas primários através de um questionário denominado ASRS-18 (Tabela 1 e 2)<sup>3</sup>. Este foi desenvolvido por pesquisadores em colaboração com a Organização Mundial de Saúde<sup>3</sup>. O questionário aborda a frequência de sintomas e comorbidades, somado a outras condições clinicas e psicológicas<sup>3</sup>. O diagnóstico correto e preciso do TDAH deve ser feito através de uma longa anamnese com um profissional médico especializado (psiquiatra, neurologista e neuropediatra)<sup>3</sup>.

Tabela 1: Parte A do questionário ASRS-18

Fonte: Associação Brasileira do Déficit de Atenção<sup>3</sup>

1. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ COMETE ERROS POR FALTA DE ATENÇÃO QUANTO TEM DE TRABALHAR NUM PROJETO CHATO OU DIFÍCIL?

2. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ TEM DIFICULDADE PARA MANTER A ATENÇÃO QUANDO ESTÁ FAZENDO UM TRABALHO CHATO OU REPETITIVO?

3. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ TEM DIFICULDADE PARA SE CONCENTRAR NO QUE AS PESSOAS DIZEM, MESMO QUANDO ELAS ESTÃO FALANDO DIRETAMENTE COM VOCÊ?

4. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ DEIXA UM PROJETO PELA METADE DEPOIS DE JÁ TER FEITO AS PARTES MAIS DIFÍCEIS?

5. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ TEM DIFICULDADE PARA FAZER UM TRABALHO QUE EXIGE ORGANIZAÇÃO?

6. QUANDO VOCÊ PRECISA FAZER ALGO QUE EXIGE MUITA CONCENTRAÇÃO, COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ EVITA OU ADIA O INÍCIO?

7. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ COLOCA AS COISAS FORA DO LUGAR OU TEM DE DIFICULDADE DE ENCONTRAR AS COISAS EM CASA OU NO TRABALHO?

8. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ SE DISTRAI COM ATIVIDADES OU BARULHO A SUA VOLTA?

9. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ TEM DIFICULDADE PARA LEMBRAR DE COMPROMISSOS OU OBRIGAÇÕES?

Tabela 2: Parte B do questionário ASRS-18

1. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ FICA SE MEXENDO NA CADEIRA OU BALANÇANDO AS MÃOS OU OS PÉS QUANDO PRECISA FICAR SENTADO (A) POR MUITO TEMPO?

2. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ SE LEVANTA DA CADEIRA EM REUNIÕES OU EM OUTRAS SITUAÇÕES ONDE DEVERIA FICAR SENTADO (A)?

3. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ SE SENTE INQUIETO (A) OU AGITADO (A)?

4. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ TEM DIFICULDADE PARA SOSSEGAR E RELAXAR QUANDO TEM TEMPO LIVRE PARA VOCÊ?

5. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ SE SENTE ATIVO (A) DEMAIS E NECESSITANDO FAZER COISAS, COMO SE ESTIVESSE COM “UM MOTOR LIGADO”?

6. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ SE PEGA FALANDO DEMAIS EM SITUAÇÕES SOCIAIS?

7. QUANDO VOCÊ ESTÁ CONVERSANDO, COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ SE PEGA TERMINANDO AS FRASES DAS PESSOAS ANTES DELAS?

8. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ TEM DIFICULDADE PARA ESPERAR NAS SITUAÇÕES ONDE CADA UM TEM A SUA VEZ?

9. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ INTERROMPE OS OUTROS ESSES ESTÃO OCUPADOS?

Fonte: Associação Brasileira do Déficit de Atenção<sup>3</sup>

As respostas a este questionário podem ser: Nunca, raramente, algumas vezes, frequentemente ou muito frequentemente<sup>3</sup>.

Os itens da parte A estão relacionados com desatenção e os itens da parte B com hiperatividade-impulsividade<sup>3</sup>. Se estes têm pelo menos 4 (quatro) respostas frequentemente ou muito frequentemente em cada parte, deve-se avaliar outros critérios **(Tabela 3)**<sup>3</sup>:

Tabela 3: Critérios a serem avaliados para diagnóstico de TDAH em adultos

Critério A	São os sintomas da tabela
Critério B	Alguns desses sintomas devem estar presentes desde precocemente (até 12 anos)
Critério C	Existem problemas causados pelos sintomas acima em pelo menos 2 contextos diferentes, como no trabalho, na vida social, na faculdade, no relacionamento conjugal ou familiar
Critério D	Há problemas evidentes por conta dos sintomas
Critério E	Se existe um outro transtorno (como depressão, deficiência mental, psicose e etc), os sintomas não podem ser atribuídos exclusivamente a ele.

Fonte: Motta<sup>10</sup>

O diagnóstico de TDAH em adultos geralmente é marcado por uma história de TDAH ou sintomas na infância que exige uma anamnese detalhada e, caso necessário, entrevista com familiares para dar mais informações a respeito de desempenho escolar<sup>11</sup>. Existem estudos que mostram que a avaliação de forma retrospectiva é um método válido para o diagnóstico de TDAH<sup>11</sup>.

No adulto, a hiperatividade pode ser vista como excesso de atividades ou trabalhos e a impulsividade pode ser caracterizada como termos prematuros de relacionamento e direção impulsiva. Já o déficit de atenção é visto nas tarefas que exigem alguma organização e atenção mantida e também na dificuldade de memória<sup>11</sup>.

O TDAH em adultos pode causar prejuízo em diversas esferas na vida do indivíduo, como prejuízo a nível socioeconômico, divórcio, troca de emprego ou desemprego, baixa autoestima, menor chance de satisfação em várias áreas da vida, acidentes de trânsito<sup>11</sup>.

O comprometimento provocado por um sintoma é de difícil avaliação já que a disfunção pode ocorrer em níveis diferentes<sup>12</sup>. Os sintomas variam de gravidade de acordo com as adversidades ambientais, por exemplo, os sintomas pioram em situações que demandam atenção, concentração ou que o indivíduo não tem interesse<sup>12</sup>. Os sintomas do indivíduo com TDAH são mais expressivos e podem ocorrer em situações de lazer<sup>12</sup>. Somado a isto, a avaliação do TDAH se torna um desafio já que alguns pacientes podem reconhecer os sintomas e elaborar estratégias para controlá-los<sup>12</sup>.

Diversos estudos mostram que adultos com TDAH apresentam dificuldades na sua vida diária que impactam a sua qualidade de vida<sup>13</sup>. Ademais, estes têm comprometimento na vida social, familiar, afetiva, academia, profissional e podem ter algumas dificuldades cognitivas, principalmente alterações das funções executivas<sup>13</sup>. As funções executivas são caracterizadas por memória operacional, planejamento, solução de problemas, tomada de decisão, controle inibitório, fluência<sup>13</sup>. A alteração da função executiva mostra dificuldades no processo de tomada de decisão, tem dificuldades em controlar os impulsos e se tornam indivíduos distraídos<sup>13</sup>.

Os adultos com TDAH têm dificuldade de organizar e planejar as atividades diárias<sup>14</sup>. Em consequência, o indivíduo que tem TDAH pode ficar ansioso por ficar sobrecarregado e não saber onde começar, além de temer não dar conta de tudo<sup>14</sup>. Os indivíduos com TDAH costumam interromper trabalhos sem finalizá-los e iniciar outras tarefas<sup>13</sup>. Este tem dificuldade de realizar tarefas individuais, principalmente quando são mais de uma e precisam ser lembrados por outras pessoas o que tem que ser feito<sup>14</sup>.

Os indivíduos adultos com TDAH podem se apresentar com comorbidades, o que pode dificultar o diagnóstico<sup>7,15</sup>. Algumas das comorbidades mais frequentes são as psiquiátricas, variando de 40 a 80%, entretanto, alguns estudos informam que cerca de 75% dos adultos apresentam TDAH com mais de uma comorbidade<sup>7</sup>. As comorbidades psiquiátricas mais comuns são transtorno de ansiedade, de personalidade, de humor e por uso de substâncias, compulsão alimentar, distúrbio do sono, dislexia e dificuldade de aprendizagem<sup>7,15</sup>. O TDAH afeta de forma negativa o indivíduo, a família e a sociedade, já que estes podem apresentar baixo desempenho educacional, problemas na escola,

faculdade, redução da eficiência no trabalho, baixa produtividade, dificuldades financeiras, altos custos médicos, sociais, de educação e do sistema de justiça criminal<sup>7,15</sup>. Portanto, a qualidade de vida de forma geral fica comprometida nos portadores desta enfermidade, já que desenvolvem baixa autoestima crônica e quadros depressivos e ansiosos<sup>7,15</sup>.

Estudos relatam cerca de 25% a 45% de pessoas com TDAH em populações carcerárias, pois estes apresentam mais chances de desenvolver transtorno de personalidade antissociais ou abuso de drogas<sup>7</sup>. Sendo assim, há um maior risco de se envolver em atos criminosos e agressões com potencial de transgressão da lei<sup>7</sup>.

O TDAH é uma condição tratável e o plano de intervenção é multidisciplinar e holístico para atender as necessidades psicológicas, comportamentais e ocupacionais ou educacionais<sup>15,16</sup>. Para isto, exige-se equipes multidisciplinares e/ou clínicas com experiência nesse âmbito<sup>15,16</sup>. A indicação para uso dos medicamentos são os adultos com prejuízo significativo em mais de um domínio após as modificações ambientais<sup>15,16</sup>.

O Consenso Europeu sobre diagnóstico e tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos apoia a evidência para terapia cognitivo-comportamental em grupo ou individual, incluindo adicionar a psicoeducação para reduzir os principais sintomas<sup>14,15</sup>. Ademais, a terapia cognitivo-comportamental visa prevenção ou diminuição das possíveis co-morbidades emocionais e psíquicas decorrentes<sup>14,15</sup>. Esta abordagem pode contribuir para melhorar os distúrbios psiquiátricos, como ansiedade e depressão, frequentemente associados ao paciente com TDAH<sup>14,15</sup>.

A intervenção medicamentosa inclui medicamentos estimulantes como metilfenidato e lisdexanfetamina e medicamentos não estimulantes como atoxometina e guanfacina<sup>15</sup>. Esses medicamentos têm a função de aumentar dopamina e noradrenalina extra neuronal no córtex pre-frontal<sup>15</sup>. Faraone e Glatt apoiam o uso de estimulantes como primeira linha, caso não haja contraindicações ou preocupações<sup>15</sup>.

O fármaco disponível no Brasil é o metilfenidato (MFD) em dosagens que variam de 0,3 a 1 mg/kg/dia<sup>14</sup>. Este tem apresentação de duração mais prolongada<sup>14</sup>. Entretanto, vale ressaltar que os benzodiazepínicos são contraindicados na terapia do TDAH, o que pode causar efeito paradoxal que é caracterizado por agitação<sup>14</sup>.

Outra classe de fármaco utilizada são os antidepressivos, como bupropiona, imipramina e nortriptilina<sup>11</sup>. Existem algumas situações que pode-se optar em combinar



fármacos para manejar os efeitos colaterais quando não é possível aumentar a dose por não ter tolerância ou apresentar comorbidade<sup>11</sup>.

Estudos apontam uma melhora do quadro clínico quando o fármaco é associado com psicoterapia<sup>17</sup>. Outros estudos mostram que a terapia cognitivo-comportamental é eficaz entre os adultos que apresentam resposta parcial aos medicamentos<sup>17</sup>.

Existem estudos que mostram que indivíduos portadores de TDAH podem ter uma vida bem desenvolvida com carreiras e casamentos sólidos a partir do desenvolvimento de medidas para compensar as dificuldades<sup>7</sup>. Normalmente isso acontece nos indivíduos com fatores de resiliência, como QI alto, situação socioeconômica privilegiada, forma de ganhar vida com atividades dinâmicas e estimulantes<sup>7</sup>.

Portanto, a fim de evitar o desfecho mais grave do TDAH na vida adulta, é importante realizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado. Além disso, deve-se garantir uma transição do tratamento da adolescência para fase adulta e avaliar se esta enfermidade entrou em remissão para traçar plano terapêutico<sup>7</sup>. A terapia cognitivo-comportamental, a informação a respeito da enfermidade e o manejo dos sintomas das comorbidades são ferramentas cruciais para os indivíduos que apresentam TDAH em adultos<sup>7</sup>. Esta abordagem tem como objetivo reduzir a suscetibilidade desses indivíduos à mesma proporção de indivíduos sem TDAH<sup>7</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O indivíduo adulto portador de TDAH apresenta dano em diversas esferas, como prejuízo a nível socioeconômico, laboral e de relacionamento interpessoais. O diagnóstico de TDAH no adulto é desafiador, já que na maioria das vezes se faz pela identificação das comorbidades, como depressão e ansiedade.

Portanto, é importante abordar o indivíduo adulto suspeito, ou seja, com comorbidades e sintomas de impulsividade, falta de memória e de atenção, com o questionário ASRS-18. A partir da identificação do quadro, o tratamento multidisciplinar deve ser estabelecido para evitar dano global na qualidade de vida do indivíduo.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

10. Cheniaux EJ. Manual de Psicopatologia, 5 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2020.
11. Rohde LA, Halpern R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. Jornal de Pediatria - Vol. 80, Nº2(Supl), 2004.

12. Associação Brasileira do Déficit de Atenção. Sobre TDAH. Publicado por ABDA, maio 10, 2017.
13. Andrade CRM, Da Silva WAP, Filho JFB, Da Silveira JCC. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Ver Med Minas Gerais 2011; 21 (4): 455-464.
14. Lopes RMF, Do Nascimento RFL, Bandeira DR. Avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em adultos (TDAH): uma revisão de literatura. Avaliação Psicológica 4(1), 2005, pp.65-74.
15. Santos LF et. al. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em crianças: Uma Revisão Interdisciplinar. Psicologia: Teoria e Pesquisa. Out-Dez, 2010, vol. 26 n.4 pp.717-724.
16. Associação Brasileira do Déficit de Atenção. TDAH no Adulto – Estudos recentes. Publicado por ABDA, abr 27, 2016.
17. Biscaia G, Kelma F. As implicações do TDAH na relação conjugal: estudo de caso exploratório. Rev Neurocienc 2013;21(3):396-401.
18. Karam RG et.al. Late-onset ADHD in adults: Milder, but still dysfunctional. Journal of Psychiatric Research, Volume 43, Issue 7, 2009, Pages 697-701.
19. **Mattos P, Segenreich D, Saboya E, Louzã M, Dias G, Romano M. Adaptação Transcultural para o Português da Escala Adult Self-Report Scale (ASRS-18, versão1.1) para avaliação de sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) em adultos. Revista Brasileira de Psiquiatria (in press).**
20. Castro MGT, Pedroso RS, Araujo, RB. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em adultos – aspectos clínicos. Revista de Psicologia da IMED, vol. 1, n. 1, p. 20-27, 2009.
21. Dias G, Segenreich D, Nazar B, Coutinho, G. Diagnosticando o TDAH em adultos na pratica clinica. J. Bras. Psiquiatr. 56, supl 1; 9-13, 2007.
22. Mota AH. Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) na vida adulta e Funções executivas: uma revisão teórica. Revista Interfaces da Saúde · ISSN 2358-517X · ano 1 · nº1 · Jun · 2014.
23. Silva EJC. Transtornos do déficit de atenção com hiperatividade em adolescentes. Adolescência & Saúde, volume 2, nº 2, junho 2005.
24. **Johnson J, Morris S, George S. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos: o que o não especialista precisa saber. British Journal of Hospital Medicina, vol.81 No.3, 16 de março de 2020.**
25. Junior WF, Trindade MLU. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos. Pesquisas em temas de Ciencias D.Saúde – Volume 1, Capitulo 11.
26. Pehlivanidis A, Papanikolaou K, Mantas V, et al. Transtornos psiquiátricos concomitantes ao longo da vida em adultos recém-diagnosticados com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou / e transtorno do espectro do autismo (TEA). BMC Psychiatry . 2020; 20 (1): 423.

# POSIÇÃO PRONA NO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

## PRONE POSITION IN SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME

Vitória F. Silva<sup>1</sup>; Agustín M. R. de Lima<sup>2</sup>; Roberta M. Amaral<sup>3</sup>

1 Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [vitoria.freitas100@hotmail.com](mailto:vitoria.freitas100@hotmail.com); 2 Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; 3 Diretora de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma condição frequente associada à alta mortalidade, dano alveolar agudo, perda da complacência pulmonar e hipoxemia. A posição prona tem sido utilizada para melhorar a oxigenação em pacientes com hipoxemia moderada a severa com  $PaO_2/FiO_2 < 150$ ; com essa manobra a complacência pulmonar aumenta, associado a uma expansão pulmonar mais homogênea e melhor troca gasosa. **Objetivos:** Primário: Avaliar a eficácia da posição prona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. **Secundário:** Entender a fisiologia respiratória envolvida na utilização da posição prona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. **Métodos:** este trabalho é uma revisão narrativa de literatura nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Medline e Cochrane, foram selecionados 22 artigos no período entre 2001 e 2020. Os descritores utilizados foram “decúbito ventral”, “síndrome do desconforto respiratório” e “lesão pulmonar aguda”. **Resultados:** A posição prona contribui para a melhora da oxigenação dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório grave em geral por uma diminuição dos efeitos de compressão que favorecem o colapso alveolar, promovendo melhor recrutamento das regiões dorsais do pulmão e uma ventilação mais homogênea. Estudos randomizados e metanálises trouxeram informações benéficas em termos de redução de mortalidade. **Conclusões:** O tratamento da SDRA varia em função da doença de base do paciente e do seu estado hemodinâmico. Estudos controlados e randomizados e metanálises confirmaram que a posição prona melhora a oxigenação nesses pacientes.

**Descritores:** “decúbito ventral”, “síndrome do desconforto respiratório agudo” e “lesão pulmonar aguda”.

### ABSTRACT

**Introduction:** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a frequent

condition associated with high mortality, acute alveolar damage, loss of lung compliance and hypoxemia. The prone position has been used to improve oxygenation in patients with moderate to severe hypoxemia with  $PaO_2/FiO_2 < 150$ , with this maneuver the lung compliance increases, associated with more homogeneous lung expansion and better gas exchange. **Aims:** Primary: To evaluate the effectiveness of the prone position in patients with acute respiratory distress syndrome. **Secondary:** Understand the respiratory physiology involved in the use of prone position in patients with acute respiratory distress syndrome. **Methods:** This work is a narrative review of literature in the Google academic, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Medline and Cochrane databases, 22 articles were selected between 2001 and 2020. The keywords used were “prone position”, “respiratory distress syndrome ”and“ acute lung injury ”. **Results:** The prone position contributes to the improvement of oxygenation in patients with severe respiratory distress syndrome in general by decreasing the compression effects that favor alveolar collapse, promoting better recruitment of the dorsal regions of the lung and more homogeneous ventilation. Randomized studies and meta-analyzes provided beneficial information in terms of reduced mortality. **Conclusions:** The treatment of ARDS varies according to the patient's underlying disease and hemodynamic status. Controlled, randomized studies and meta-analyzes have confirmed that the prone position improves oxygenation in these patients.

**Keywords:** “prone position”, “acute respiratory distress syndrome” e “acute lung injury”.

## INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma condição frequente com alta mortalidade em pacientes críticos e está relacionada com o dano alveolar agudo, perda de complacência pulmonar e hipoxemia<sup>1</sup>.

Em pacientes com SDRA, a posição prona tem sido usada há muitos anos para melhorar a oxigenação nos pacientes que necessitam de suporte ventilatório mecânico, tendo indicação para casos de hipoxemia moderada a severa com  $PaO_2/FiO_2 < 150$ .

A melhora da oxigenação associada à posição prona está relacionada à diminuição de fatores que contribuem com o colapso alveolar, redistribuição da ventilação alveolar e perfusão. Ocorre redução de estresse e tensão pulmonares, reduzindo a sobredistensão das zonas não dependentes aeradas e recrutam zonas dependentes e atelectasiadas. A complacência pulmonar aumenta, porém, com

diminuição da complacência da parede torácica, associado à expansão pulmonar mais homogênea e melhores índices de ventilação/perfusão<sup>2</sup>.

A posição prona é uma manobra que pode ser utilizada em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo visando combater a hipoxemia, sendo utilizada há vários anos no manejo desse agravo. Com base em estudos prospectivos, randomizados e metanálises, cada vez mais vem sendo avaliada a evidência científica da utilização da posição prona em relação à redução de mortalidade, sua eficácia, assim como a duração necessária para atingir os parâmetros ventilatórios adequados.<sup>3</sup>

## OBJETIVOS

**Primário:** Avaliar a eficácia da posição prona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo.

**Secundário:** Entender a fisiologia respiratória envolvida na utilização da posição prona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo.

## MÉTODOS

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão narrativa de literatura nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo), Medline e Cochrane, foram selecionados 22 artigos no período entre 2001 e 2020. Os descritores utilizados foram “decúbito ventral”, “síndrome do desconforto respiratório” e “lesão pulmonar aguda” e seus correspondentes em inglês “prone position”, “respiratory distress syndrome” e “acute lung injury”, encontrados na lista de “Medical Subject Headings- MeSH”.

Diante dos métodos de pesquisa utilizados, não foram encontrados estudos que abordem a eficácia da conduta da síndrome do desconforto respiratório agudo em casos leves. Sendo, portanto, incluídos quadros moderados a graves em 22 artigos selecionados.

Adotaram-se como critérios de inclusão também artigos escritos em português e inglês, com o texto completo em suporte eletrônico e como exclusão artigos publicados antes de 2001, além de teses, capítulos de teses, anais de congressos e conferências.

Para a mensuração de desfechos com a utilização da manobra de posição prona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo foram avaliadas variáveis como a mortalidade, analisando os estudos e metanálises por meio de parâmetros estatísticos, como pela razão de risco, intervalo de confiança e valor de p.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síndrome do desconforto respiratório agudo é uma forma potencialmente devastadora de insuficiência respiratória hipoxêmica causada por injúria inflamatória pulmonar aguda. É caracterizada pelo início repentino, presença de fatores de desencadeamento (infiltrado pulmonar difuso bilateral), normalmente constitui um edema pulmonar não cardiogênico<sup>4</sup>.

Embora a significância clínica da síndrome do desconforto respiratório agudo seja indiscutível, sua prevalência global permanece incerta. Aproximadamente 10-20% dos pacientes hospitalizados e em ventilação mecânica atendem aos critérios diagnósticos da SDRA<sup>4</sup>.

A SDRA foi definida em 1994 pela Conferência do Consenso Americano-Europeu, desde então surgiram questões relativas à confiabilidade e validade dessa definição. Em 2012, foi proposto um novo modelo diagnóstico conhecido como Definição de Berlim, sendo estratificado em três categorias mutuamente exclusivas de SDRA com base no grau de hipoxemia, sendo elas: leve ( $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ ), moderada ( $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ ) e grave ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ ), com início dentro de 7 dias após um insulto clínico conhecido ou piora de sintomas respiratórios, além de opacidades bilaterais consistentes com edema pulmonar em radiografias ou tomografias de tórax<sup>5</sup>.

Para validação dos critérios é necessário que a configuração mínima do PEEP ou CPAP seja de 5 cm de água e a relação  $\text{PaO}_2/\text{Fio}_2$  avaliada em pacientes em ventilação mecânica invasiva (sendo o critério CPAP utilizado para o diagnóstico de SDRA leve)<sup>5</sup>.

Como reconhecido pela definição de Berlim, o desenvolvimento de SDRA é secundário a insultos, que são amplamente classificados como fatores pulmonares ou sistêmicos (indiretos) de origem. Dentre eles, a pneumonia (bacteriana, viral, fúngica ou oportunista), aspiração de conteúdo gástrico e sepse de foco não pulmonar representam, juntos, mais de 85% dos casos de SDRA<sup>6</sup>.

É importante reconhecer que a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) não é uma doença, mas uma síndrome caracterizada por várias causas e uma grande variedade de trajetórias clínicas, com sua fisiopatologia podendo ser dividida em três fases sequenciais, que se sobrepõem: fase exsudativa ou inflamatória, fase proliferativa e fase fibrosa. Quanto à histologia, após o início da doença primária, ocorre uma lesão difusa caracterizada por danos nas células da imunidade inata do endotélio



alveolar e barreiras epiteliais, com inundação de plasma rico em proteína e conteúdo celular no interstício e espaço aéreo, ocorrendo o rápido desenvolvimento de congestão capilar, o surgimento de atelectasias, hemorragia e edema alveolar, seguido dias depois por formação de membrana hialina, hiperplasia de células epiteliais e edema intersticial<sup>6</sup>.

Considerando a relevância da SDRA em um contexto de terapia intensiva, o diagnóstico clínico e adoção de terapêuticas mais precocemente (especialmente o uso de estratégia com ventilação protetora) são determinantes para redução de morbidade e aumento na sobrevivência dos pacientes<sup>1</sup>.

O tratamento para pacientes com insuficiência respiratória aguda é destinado a doença de base subjacente, bem como um pacote de intervenções destinadas à melhora da troca gasosa pulmonar, limitando a lesão pulmonar secundária, como ventilação mecânica. Na fase inicial da insuficiência respiratória leve, a ventilação não invasiva pode ser usada para prevenir a intubação orotraqueal e consequentes lesões pulmonares associadas à ventilação mecânica<sup>7</sup>.

A posição prona tem sido usada há mais de 30 anos no tratamento de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. Essa manobra tem mostrado ser capaz de melhorar a oxigenação nos pacientes com insuficiência respiratória aguda. Estudos por meio de metanálises sugerem que a utilização da posição prona é melhor em subgrupo de pacientes com hipoxemia severa<sup>8,9</sup>.

Estudos randomizados confirmaram que a posição prona melhora a oxigenação em relação a posição supina, sendo indicada em pacientes com hipoxemia moderada e grave com  $PaO_2/FiO_2 < 150$ . As razões pelas quais são observadas melhora na oxigenação não são completamente definidos e diferentes mecanismos potenciais foram identificados<sup>3,10-13</sup>.

Diversos estudos clínicos randomizados investigaram o desfecho da posição prona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, adotando número de pacientes, período avaliado, critérios de inclusão, última avaliação de seguimento e duração de manobra diferentes (TABELA 01).

Para compreender a fisiologia respiratória envolvida na melhora da oxigenação durante a utilização da posição prona, se torna fundamental entender e reconhecer a importância da fisiologia respiratória, correlacionando-as com as zonas de West do pulmão e pressões alveolares, das artérias pulmonares e veias pulmonares (FIGURA 01).



A zona 1 de West corresponde ao ápice pulmonar, no qual a pressão alveolar é maior que a pressão da artéria pulmonar, sendo esta última maior que a pressão da veia pulmonar. Nesse caso, em função da pressão alveolar maior que a pressão dos vasos pulmonares, o fluxo sanguíneo diminui nessa região pulmonar. Sendo uma região ventilada, porém não tão bem perfundida, prejudicando a troca gasosa nessa região<sup>18</sup>.

Tabela 01: Características de estudos clínicos randomizados que investigam desfecho de posição prona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo

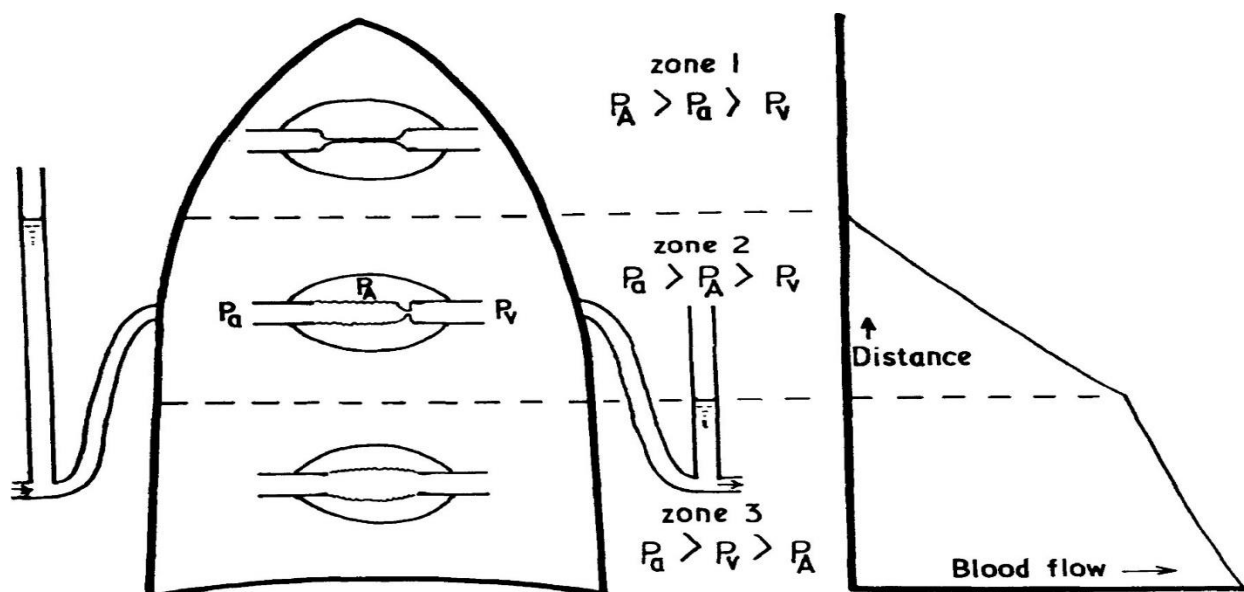
	<b>Prone – supine I 200114</b>	<b>Guérin C et al 200415</b>	<b>Mancebo J et al 200616</b>	<b>Prone-supine II 200917</b>	<b>Guérin C et al 20133</b>
<b>Número de pacientes</b>	304	791	136	342	466
<b>Período avaliado (anos)</b>	1996-1999	1998-2002	1998-2002	2004-2008	2008-2011
<b>Critérios de inclusão</b>	ALI/SDRA com PEEP maior ou igual a 5 cm de H <sub>2</sub> O	Falência respiratória aguda	SDRA com 4 quadrantes infiltrados no raio-x	SDRA com PEEP maior ou igual a 5 cm de H <sub>2</sub> O	SDRA com PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150 com FiO <sub>2</sub> maior ou igual a 0,6 e PEEP maior ou igual a 5 cm de H <sub>2</sub> O
<b>Última avaliação de seguimento</b>	Até 6 meses	Até 3 meses	Até a alta hospitalar	Até 6 meses	Até 3 meses
<b>Duração da manobra</b>	7 horas por 4,7 dias	9 horas por 4,1 dias	17 horas por 10,1 dias	18 horas por 8,3 dias	Pelo menos 16 horas

ALI: Injúria pulmonar aguda; SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo; PEEP: Pressão expiratória positiva no final da expiração. Fonte adaptada de Gattinoni L. 9

Mais abaixo, no pulmão (zona 2) a pressão arterial aumenta por conta do efeito hidrostático e agora excede a pressão alveolar. No entanto, a pressão venosa ainda é muito baixa e menor que a pressão alveolar. Sob estas condições, o fluxo sanguíneo é determinado pela diferença entre as pressões alveolares e arteriais. Uma vez que a pressão arterial está aumentando em direção às bases, mas a pressão alveolar é a mesma em todo pulmão, a diferença de pressão responsável pelo fluxo aumenta<sup>18</sup>.

Na zona 3, a pressão venosa excede a pressão alveolar, e o fluxo é determinado pela diferença de pressão entre as artérias e veias pulmonares. Além do crescente recrutamento de capilares, o aumento do fluxo sanguíneo pode ser produzido pela distensão capilar<sup>18</sup>.

Figura 01: Zonas de West do pulmão e suas correlações com pressões alveolares, arteriais e venosas pulmonares.



PA: pressão alveolar; Pa: pressão arterial pulmonar; Pv: pressão venosa pulmonar. Fonte: Levitzky MG. 18

Vários mecanismos podem explicar a fisiologia respiratória envolvida na melhora da oxigenação com uso da posição prona, como uma distribuição alveolar mais homogênea, reduzindo o estresse e tensão pulmonar associada a ventilação mecânica, além de recrutar zonas com atelectasia, e assim promovendo um melhor recrutamento de regiões pulmonares dorsais em relação a regiões ventrais, sendo a região dorsal caracterizada anatomicamente por apresentar mais massa pulmonar, trazendo uma inflação pulmonar melhor distribuída ao longo do eixo dorso ventral do pulmão. Logo, a ventilação pulmonar é mais homogênea com melhores relações de ventilação perfusão, melhor troca gasosa e prevenindo lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica<sup>2</sup>.

A posição prona contribui para a melhora da oxigenação dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório grave em geral por uma diminuição dos efeitos de compressão que favorecem o colapso alveolar. Como a fisiopatologia da doença é uniforme no pulmão, o edema é responsável pelo aumento do peso pulmonar, o que associado a gravidade, faz com que as regiões dependentes sofram colapso. Sendo assim, a região mais colapsada é a dorsal. Quando se prona o doente, a região dorsal não sofre mais ação do peso pulmonar, se tornando mais expandida<sup>9</sup>.

A posição prona melhora a mecânica respiratória, através da melhora da cinética inspiratória, provavelmente prevenindo o fechamento de pequenas vias aéreas antes da expiração final<sup>9</sup>.

Em indivíduos normais, o peso do coração exerce influência sobre a aeração das

regiões dependentes do pulmão, facilitando o seu colapso. Nos pacientes com SDRA, este efeito pode ser ainda agravado, devido a hipertensão pulmonar resultante da vasoconstrição hipóxica, liberando substâncias vasoconstritoras e remodelamento da circulação pulmonar, além do aumento da câmara cardíaca direita. A melhora mecânica com a posição prona pode resultar do alívio da compressão cardíaca e abdominal exercida nos lobos inferiores na posição supina<sup>19</sup>.

A complacência do sistema pulmonar pode aumentar, apesar da diminuição da complacência da parede torácica. Além disso, a pressão motriz do sistema respiratório (pressão de platô – PEEP) aumentou da posição supina para a prona, o aumento da pressão de direcionamento do sistema respiratório foi devido ao aumento da elastância da parede torácica<sup>19</sup>.

Porém, além dos benefícios inerentes à manobra de pronação do paciente, temos riscos como a formação de úlceras de pressão, obstrução de tubo orotraqueal e deslocamento do tubo<sup>3</sup>.

Duas metanálises e o estudo PROSEVA mostraram efeito benéfico em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo moderado a grave com redução da mortalidade. Contudo a duração da sessão permanece desconhecida, sendo necessárias pesquisas adicionais para melhor entendimento a respeito do tempo total necessário da manobra. Enquanto no PROSEVA, os pacientes permaneceram por cerca de 17 horas, nas duas metanálises o tempo foi de 7 a 18 horas<sup>3,8,9</sup>.

Um estudo de coorte analisou gasometrias arteriais, mecânica pulmonar e capnografia durante a primeira sessão de posição prona. De uma forma geral trouxeram resultados de aumento significativo do pH, da complacência estática e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e significativa diminuição de PaCO<sub>2</sub>, pressão de platô e variação de pressão. Por ser um estudo observacional deve ser avaliado com cuidado, pois a ausência de randomização pode acarretar vieses ao estudo. Todavia nos traz uma ideia de parâmetros que podem ser alterados mediante a manobra<sup>2</sup>.

Analisando o estudo PROSEVA, multicêntrico, prospectivo, controlado e randomizado, tivemos um estudo com o objetivo de avaliar a aplicação precoce de posição prona em pacientes com SDRA, sendo randomizado 466 pacientes com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150 mmHg, FiO<sub>2</sub> maior ou igual a 0,6 e PEEP maior ou igual a 5cmH<sub>2</sub>O<sup>3</sup>.

Sendo assim, 237 pacientes foram submetidos à posição prona e 229 submetidos em posição supina. No tocante à mortalidade até o vigésimo oitavo dia,

obteve-se um percentual de 16% vs 32,8% da posição prona em relação a supina (HR 0,39; IC de 95%; 0,25-0,63;  $p < 0,001$ ) e, até o nonagésimo de 23,6% vs 41% da posição prona em relação à supina (HR 0,44; IC de 95%; 0,29-0,67;  $p < 0,001$ ). Indicando com fortes evidências que, em pacientes com SDRA severa, a aplicação precoce de sessões de posição prona prolongada acarreta uma diminuição significativa de mortalidade nos dias 28 e 903.

Os critérios para interromper o tratamento foram: melhora da oxigenação Pao<sub>2</sub>: Fio<sub>2</sub> de  $\geq 150$  mm Hg, com uma PEEP de  $\leq 10$  cm de água e um Fio<sub>2</sub> de  $\leq 0,6$ , esses critérios tinham que ser atendidos na posição supina pelo menos 4 horas após o final da última sessão prona; uma diminuição no PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> de mais de 20%, em relação a posição supina, antes de duas sessões consecutivas em prona; ou complicações que ocorressem durante a manobra e levando a sua interrupção imediata<sup>3</sup>.

As complicações que envolvem a interrupção imediata do tratamento em prona envolvem a não programada extubação, obstrução do tubo orotraqueal, hemoptise, saturação de oxigênio de menos de 85% na oximetria de pulso ou PaO<sub>2</sub> menor que 55 mmHg por mais de 5 minutos quando a Fio<sub>2</sub> era 1,0, parada cardíaca, frequência cardíaca menor que 30 batimentos por minuto por mais de um minuto, pressão arterial sistólica menor que 60 mmHg por mais de 5 minutos e qualquer motivo com risco de vida pelo qual o clínico decidiu por interromper o tratamento<sup>3</sup>.

Em relação ao comprometimento hemodinâmico, condição frequente na SDRA, não se torna, por si só, uma contraindicação para a posição prona. No estudo PROSEVA, que demonstrou efeito benéfico na sobrevida, 72% dos pacientes receberam vasopressores, valor não muito diferente do verificado no grupo controle<sup>3</sup>.

No entanto, todos os pacientes estavam hemodinamicamente estáveis no momento da inclusão, visto que a pressão arterial média não mantida  $\geq 65$  mmHg foi um critério de exclusão. É fundamental enfatizar que a posição prona, quando realizada de forma adequada, não induz efeitos colaterais hemodinâmicos e pode, inclusive, melhorar a hemodinâmica<sup>3</sup>.

Mesmo com uma extensiva literatura para manejo da SDRA, o COVID-19 constitui uma nova infecção viral do trato respiratório inferior, no qual a fisiopatologia e tratamento não são completamente estendidos. A tomografia de tórax desses pacientes traz informações interessantes em relação à fisiopatologia e individualização da ventilação mecânica, com base em fenótipos distintos de doença<sup>20</sup>.

Foram identificados três fenótipos diferentes de acordo com os achados tomográficos, sendo o fenótipo 1 achados múltiplos, focais, opacidades em vidro fosco na região subpleural; fenótipo 2 atelectasias e opacidades peribrônquicas distribuídas de forma não homogênea e fenótipo 3 com padrão semelhante a SDRA<sup>20</sup>.

No fenótipo 1, a complacência pulmonar é normal ou mesmo alta, mas com hipoxemia severa. PEEP moderada pode ser usada para redistribuir o fluxo pulmonar e reduzir shunt. Neste caso, usando os princípios geralmente aplicados na SDRA, e escolhendo a PEEP de acordo com a melhor driving pressure, pode ser usada PEEP mais baixas, em caso de complacência normal. A posição prona pode redistribuir perfusão, mas geralmente não é muito útil neste estágio<sup>20</sup>.

No fenótipo 2, as atelectasias são predominantes. Neste caso, podem ser usadas PEEP moderadas e altas, com ou sem utilização de posição prona para recrutar áreas não aeradas do pulmão<sup>20</sup>.

No fenótipo 3, encontram-se achados típicos de SDRA moderada a severa, com edema alveolar e baixa complacência pulmonar. Os parâmetros respiratórios devem seguir os princípios aplicados na SDRA, sendo a PEEP escolhida de acordo com a melhor driving pressure, além da utilização de posição prona e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), se necessário<sup>20</sup>.

Quando a hipoxemia e insuficiência respiratória persistem ou pioram após uso de oxigênio ou em caso de hipercapnia persistente, falência orgânica, coma, risco de aspiração, ou instabilidade hemodinâmica; a ventilação mecânica deve ser implementada o mais cedo possível<sup>20</sup>.

Insuficiência respiratória hipoxêmica e necessidade de ventilação invasiva devem ser consideradas quando os pacientes estão em uso de oxigênio, porém exibem taquipneia (>30bpm) e hipoxemia (SatO<sub>2</sub><90% ou PaO<sub>2</sub><60 mmHg), mesmo com oxigênio sendo administrado por máscara facial ou bolsa reservatória com 10-15 L/min<sup>20</sup>.

Na atual pandemia causada pelo coronavírus (COVID-19), a utilização da posição prona tem sido amplamente adotada por médicos e usada até mesmo antes da intubação em pacientes que respiram espontaneamente<sup>21</sup>.

Pacientes com SDRA relacionada ao COVID-19 foram incluídos em um estudo de coorte multicêntrico na Espanha<sup>22</sup>, sendo 63% dos pacientes com quadro leve. Estudos em andamento indicam que os mecanismos de ação na pneumonia pelo

COVID-19 (por exemplo, redistribuição do fluxo de sangue) podem ser diferentes daqueles em outras formas de SDRA, indicando que nem todos os pacientes intubados com COVID-19 serão beneficiados pela utilização da manobra<sup>21</sup>.

A utilização da posição prona em pacientes não intubados com respiração espontânea foi impulsionado pela pandemia de COVID-19. Até hoje os resultados de estudos observacionais sobre viabilidade e eficácia desta estratégia na oxigenação antes da intubação, em pacientes que receberam alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva são inconclusivos. Novos estudos são necessários para verificar se esta estratégia pode reduzir a taxa de intubação e melhorar a sobrevivência<sup>21</sup>.

É fundamental integrar a posição prona com ventilação protetora em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo moderada a severa. Não é possível prever quais pacientes terão o real benefício com a posição prona antes, durante ou até mesmo depois da manobra. Ainda são necessários estudos para avaliação da pronação em pacientes com desconforto respiratório leve a moderado e em pacientes não intubados, assim como para avaliar a duração adequada para melhora da oxigenação nos pacientes<sup>2</sup>.

## CONCLUSÕES

Diante dos fatos e dados colhidos, aponta-se como conclusão de que a Síndrome do desconforto respiratório agudo é uma forma de insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, caracterizada por um processo inflamatório agudo no pulmão. O tratamento desta condição varia em função da doença de base do paciente e do estado hemodinâmico em que ele se encontra. Em pacientes com desconforto respiratório moderado a grave, com  $PaO_2/FiO_2 < 150$ , tem-se como alternativa terapêutica a utilização da posição prona, com objetivo de melhora de oxigenação desses pacientes.

A fisiologia respiratória envolvida na melhora da oxigenação está relacionada a redução do estresse pulmonar, da lesão pulmonar induzida por ventilação, com expansão pulmonar mais homogênea, melhorando os parâmetros ventilatórios, assim como a troca gasosa. Nesse sentido foi alcançado o objetivo secundário do trabalho.

Podemos concluir que diversos estudos clínicos randomizados e metanálises sugeriram a melhora da oxigenação nos pacientes quando eles foram submetidos à posição prona, principalmente quando feito de forma precoce e com sessões relativamente longas. Assim como melhora nos índices de mortalidade nesses pacientes, com destaque para o estudo PROSEVA, que analisou comparativamente a mortalidade



até os dias 28 e 90 em relação ao início da investigação no estudo. Assim a eficácia da manobra avaliada no objetivo primário do trabalho foi alcançada com base em evidências científicas em estudos clínicos randomizados.

Na atual pandemia pelo COVID-19, a utilização da posição prona tem sido estendida para pacientes não intubados, com o objetivo de melhora da oxigenação, porém mais estudos são necessários para avaliar se proporciona redução dos índices de intubação e melhora na sobrevivência.

Isto posto, caminhamos para o entendimento conclusivo que são necessários mais estudos para melhor entendimento da utilização da posição prona em pacientes com desconforto respiratório moderado a leve, pois os estudos até hoje só comprovaram benefícios com pacientes com quadro moderado a grave, limitando o trabalho. Além de uma melhor análise da duração ideal para melhora da oxigenação e de seus parâmetros ventilatórios.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalmedico MM, Salas D, Oliveira AM, Baran FD, Meardi JT, Santos M. C. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome: overview of systematic reviews. *Rev Esc Enf USP*. 2017; 51.
2. Sebastien J, Sandie M, Chelly J, Franck P, Mehran M, et al. Duration of prone position sessions: a prospective cohort study. *Annals of Intensive Care*. 2020; 10(1).
3. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Ayzac L, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(23), 2159-2168.
4. Thompson BT, Chambers RC, Liu, K D (2017). Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 377(6), 562-572.
5. Force AD, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E. (2012). Acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2012; 307(23), 2526-2533.
6. Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. *Expert review of respiratory medicine*. 2018; 12(12), 1021-1029
7. Schettino GP, Reis MA, Galas F, Park M, Franca S, Okamoto V. Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. *Jornal Bras de Pneumo*. 2007; 33, 92-105.
8. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Gattinoni L, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2010; 36(4), 585-599.
9. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone



- positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva anesthesiologica*. 2010; 76(6), 448-454.
10. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Latini R, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(8), 568-573.
  11. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Kaidomar M, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004; 292(19), 2379-2387.
  12. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Albert RK, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Care Med*. 2006; 173(11), 1233-1239.
  13. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009; 302(18), 1977-1984.
  14. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-73.
  15. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004; 292:2379-87.
  16. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1233-9.
  17. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009; 302:1977-84.
  18. Levitzky MG. Teaching the effects of gravity and intravascular and alveolar pressures on the distribution of pulmonary blood flow using a classic paper by West et al. *Advances in physiology education*. 2006; 30(1), 5-8.
  19. Paiva KC, Beppu OS. Posição prona. *J Bras de Pneumo*. 2005; 31(4), 332-340.
  20. Robba C, Battaglini D, Ball L, Loconte M, Brunetti I, Pelosi P, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2020; 103455.
  21. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Mancebo J, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Int Care Med*. 2020; 1-12.
  22. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Villar J, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Int Care Med*. 2020; 46(12), 2200-2211.

# A INFLUÊNCIA DE FATORES EXTERNOS NA MIGRÂNEA

## THE INFLUENCE OF EXTERNAL FACTORS IN THE MIGRANEAN

*Carolina B. V. Perez<sup>1</sup>; Andreia de S. S. Moreira<sup>2</sup>*

1 Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos. [carolinabvidoto@gmail.com](mailto:carolinabvidoto@gmail.com); 2 Professora do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos [andreamoreira@unifeso.edu.br](mailto:andreamoreira@unifeso.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** A migrânea, conhecida popularmente como enxaqueca, é um tipo de cefaleia primária, marcada por crises repetidas de cefaleia que ocorrem em frequências variáveis. Há referências que pode ser estimulado pelo jejum prolongado e consumo de alguns alimentos, bebidas e condimentos, alterações climáticas. Cerca de 24,6 a 27,5% da população mundial apresenta migrânea. A alta prevalência e cronicidade da migrânea determina consequências significativas para o bem-estar do indivíduo e pode comprometer diversas esferas da sua vida. Sendo assim, é necessário reconhecer os fatores envolvidos na precipitação de crises de enxaqueca a fim de evitá-los e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos indivíduos portadores de tal enfermidade. **Objetivo:** Apresentar a influência dos fatores externos no indivíduo portador de migrânea. **Métodos:** O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, no qual a busca dos artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, SCIELO e Google Scholar. **Resultados:** As crises podem ser desencadeadas por diversos fatores, entretanto, estes fatores variam de um indivíduo para outro, sendo importante individualizar a abordagem. Acredita-se que 12 a 60% dos indivíduos com migrânea elencam fatores alimentares como precipitantes da crise de enxaqueca. Além dos fatores alimentares, há influência de fatores hormonais, comportamentais, ambientais como desregulação do ciclo vigília-sono, obesidade, fatores estressantes. **Conclusão:** A migrânea apresenta alta prevalência e forte impacto na qualidade de vida do indivíduo. Existem fatores que podem precipitar as crises de enxaquecas, como alimentos, estresse, alteração climática e hormonal. Portanto, recomenda-se evitar os fatores precipitantes para obter um controle dessa doença crônica.

Descritores: “Transtornos de enxaquecas”; “Enxaqueca com aura”; “Enxaqueca sem aura”

### ABSTRACT

**Introduction:** Introduction: Migraine, popularly known as migraine, is a type of primary headache, marked by repeated headache attacks that occur at varying frequencies. It can be stimulated by prolonged fasting and consumption of some foods, drinks and condiments, climatic changes. About 24.6 to 27.5% of the world population has migraine. The high prevalence and chronicity of migraine determines significant consequences for the individual's well-being and can affect several spheres of his life. Therefore, it is necessary to recognize the factors involved in the precipitation of migraine attacks in order to avoid them and provide a better quality of life for individuals with such a disease. **Objective:** To present the influence of external factors on the individual with migraine. **Methods:** The present study is a bibliographic review in which the search for articles was carried out in the following databases: PubMed, SCIELO and Google Scholar. **Results:** Crises can be triggered by several factors; however, these factors vary from one individual to another, it is important to identify the approach. It is believed that 12 to 60% of individuals with migraine list dietary factors as precipitating migraine attacks. In addition to dietary factors, there is an influence of hormonal, behavioral and environmental factors such as dysregulation of the sleep-watch cycle, obesity, and stress factors. **Conclusion:** Migraine is highly prevalent and has a strong impact on the individual's quality of life. There are factors that can precipitate migraine attacks, such as food, stress, climatic and hormonal changes. Therefore, it is recommended to avoid the precipitating factors to obtain control of this chronic disease.

*Keywords: "Migraine Disorders"; "Migraine without Aura" "Migraine with Aura"*

## INTRODUÇÃO

A migrânea, conhecida popularmente como enxaqueca, é um tipo de cefaleia primária, ou seja, não possui uma etiologia determinada por exames clínicos ou laboratoriais<sup>1,2</sup>. Apresenta alta prevalência e acomete, principalmente, mulheres e indivíduos obesos e desnutridos. A prevalência anual de cefaleia crônica é de 1,7% a 4% da população adulta, onde metade dos casos correspondem a migrânea<sup>1,2</sup>. Cerca de 24,6 a 27,5% da população mundial apresenta migrânea<sup>1</sup>. A enxaqueca, principalmente em sua forma crônica, apresenta alto impacto no custo econômico e na qualidade de vida<sup>1,2</sup>.

Estudos apontam que a migrânea é um distúrbio multifatorial<sup>3</sup>. É uma doença neurovascular, e sobretudo a enxaqueca com aura, tem influência genética, como alteração genética em um canal de cálcio cerebral específico que promove um estado

de hiperexcitabilidade tornando o sistema nervoso central mais suscetível a estímulos externos, luminosos, olfativos e internos como jejum e estresse<sup>3</sup>. A fisiopatologia ainda não foi elucidada, porém sabe-se que envolve sistema nervoso central, sistema trigeminovascular e os vasos correspondentes, fibras autonômicas que inervam os vasos e os agentes vasoativos locais<sup>3</sup>.

A enxaqueca é caracterizada como uma cefaleia episódica, unilateral e pulsátil. Está associada a queixas gastrointestinais e intolerância aos estímulos sensoriais. É marcada por crises repetidas de cefaleia que ocorrem em frequências variáveis. Pode ser estimulado pelo jejum prolongado e consumo de alguns alimentos, bebidas e condimentos, alterações climáticas<sup>1</sup>.

Esta enfermidade é classificada como migrânea sem aura e com aura<sup>4</sup>. A migrânea sem aura, a qual é vista como enxaqueca comum, é representada por dor hemicraniana ou bilateral de intensidade moderada a intensa, pulsátil e que agrava ao realizar as funções diárias, pode ser acompanhada de outros sintomas e dura cerca de 4 a 72 horas<sup>4</sup>. A migrânea com aura apresenta sintomas neurológicos focais transitórios, como luzes tremulantes, manchas, perda de visão, formigamento e dormência antes do surgimento da cefaleia e pode durar até 60 minutos<sup>4</sup>.

A alta prevalência e a cronicidade da migrânea determina consequências significativas para o bem-estar do indivíduo e pode comprometer diversas esferas da sua vida. Sendo assim, é necessário reconhecer os fatores envolvidos na precipitação de crises de enxaqueca a fim de evitá-los, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos indivíduos portadores de tal enfermidade.

## OBJETIVOS

**Primário:** Apresentar os impactos físicos e psíquicos provocados pela migrânea no indivíduo

**Secundários:** Expor a capacidade temporária, apresentar a influência de fatores externos e internos e evidenciar a importância de um tratamento efetivo.

## MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem teórica realizada no período de Dezembro de 2020 a Março de 2021. A busca dos artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, SCIELO e Google Scholar. Para a pesquisa foram utilizados os descritores de acordo com DeCS em português “transtorno

de enxaqueca”, “enxaqueca com aura” “enxaqueca sem aura” e de acordo com MESH em inglês “Migraine Disorders”; “Migraine without Aura” “Migraine with Aura”. Foi utilizado o operador booleano AND para conectar as palavras com o objetivo de reduzir a busca dos estudos

Foram encontrados 1.898 artigos, sendo selecionados 19 artigos. Os critérios de inclusão transcorreram em artigos científicos disponibilizados na íntegra em português, inglês e espanhol, que respondia o objetivo em questão e que foram publicados no período de 1997 a 2020. Os critérios de exclusão foram artigos não gratuito e fora do período estabelecido.

## DISCUSSÃO

A migrânea, uma doença neurovascular, é caracterizada por cefaleia moderada a severa, localizada na região frontotemporal, pode ser unilateral ou bilateral com um caráter pulsátil e/ou em pressão<sup>1,5-8</sup>. A migrânea sem aura é caracterizada por cefaleia recorrente à qual as crises duram de 4 a 72 horas e a dor é localizada, unilateral, de caráter pulsátil, exacerbada por atividade física rotineira e associada a fotofobia (intolerância a luz), fonofobia (intolerância a sons altos) e osmofobia (intolerância a odores)<sup>1,5-8</sup>. A migrânea com aura é precedida por sintomas neurológicos focais como escotomas (área de cegueira parcial), alterações visuais em cerca de um terço dos casos, motoras e/ou na fala<sup>1,5-7</sup>. A migrânea sem aura é o subtipo mais comum, sendo representado por 70-80%, têm frequência de crises maior e mais incapacitante que migrânea com aura<sup>1,5-8</sup>.

Como não existe nenhum exame laboratorial, a migrânea sem aura é diagnosticada pela presença de pelo menos cinco ataques de dor de cabeça com duração de 4 a 72 horas e com pelo menos duas das quatro características: localização unilateral, pulsante, intensidade moderada ou severa, agravada ou evitada por atividade física de rotina e somado a isto durante a cefaleia pelo menos um dos seguintes estão presentes: náusea e/ou vômito, fotofobia e fonofobia<sup>7</sup>. Vale ressaltar que as crises de enxaqueca podem estar associadas a sintomas autonômicos cranianos e sintomas de alodinia cutânea<sup>7</sup>.

A migrânea com aura apresenta pelo menos dois ataques que compreende um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis: visual, sensorial, fala e/ou linguagem, motor, tronco cerebral ou retinal e pelo menos três das seguintes seis características: pelo menos um sintoma de aura se espalha gradualmente ao longo de 5

minutos ou mais, dois ou mais sintomas de aura ocorre em sucessão, cada sintoma de aura individual dura de 5 a 60 minutos, pelo menos um sintoma de aura é unilateral, pelo menos um sintoma de aura é positivo (cintilações, alfinetes e agulhas) e/ou aura acompanhada ou seguida em 60 minutos por dor de cabeça<sup>7</sup>.

A enxaqueca é dividida em quatro fases, sendo a primeira chamada de premonitória (pródromos), a segunda de aura, a terceira de cefaleia e a quarta de resolução (pós-dromo), descrita mais detalhadamente na Tabela 1<sup>7</sup>. De fato, não são todos os indivíduos que manifestam todas fases<sup>7</sup>.

Tabela 1: Fases da Enxaqueca

Fase premonitória	Geralmente é a fase que dá início o quadro, sendo esta composta por fadiga, bocejo, dificuldade de concentração, irritabilidade, depressão e avidez por doce, e esta fase pode ocorrer até 72 horas antes do aparecimento da cefaleia
Fase de Aura	Definida como manifestações neurológicas localizadas que surgem de maneira gradual em um dos lados do corpo e pode iniciar antes ou junto com a cefaleia, e dura cerca de 5 a 60 minutos, sendo mais frequente a aura visual como escotomas (pontos pretos), cintilações (pontos brilhantes e espectros de fortificação (imagens em ziguezague), seguida da aura visual a mais frequente são as alterações sensitivas como formigamento ou dormência geralmente em um lado do corpo e se espalha progressivamente e por fim pode ter alteração na fala ou linguagem como dificuldade de pronunciar palavras, chamado de disartria e também afasia de expressão, ou seja, os sons saem incompreensíveis.
Fase de Cefaleia	Corresponde a que mais incomoda o indivíduo e geralmente é unilateral, latejante, de forte intensidade e pode durar até 3 dias, durante o pico pode sentir náusea e vômito, incomodo com luz, sons e cheiros.
Fase de Resolução ou de Ressaca	O indivíduo se queixa de sensação intensa de fadiga, sonolência, dificuldade de concentração ou até cefaleia leve e residual que pode durar até 2 dias

Fonte: Santos, PSF<sup>5</sup>.

A fisiopatologia da migrânea não é bem elucidada, entretanto, postula-se que a crise de enxaqueca é decorrente da ativação de fibras aferentes do nervo trigeminal e que pode ser gerada por um estado de depressão cortical, sendo este hiperexcitável e sensível a estímulos externos<sup>1,9,10</sup>.

Estudos sugerem dois mecanismos que geram dor nos indivíduos com migrânea<sup>1,10,11</sup>. O primeiro é a sensibilização do sistema trigeminovascular e o segundo

é a inflamação neurogênica<sup>1,10,11</sup>. Outras pesquisas mostram que a hipersensibilidade central do complexo trigemenovascular eleva a excitabilidade ou reduz os mecanismos inibitórios da dor e essa estimulação provoca liberação de neurotransmissores, como peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e a substância P, onde ambas provocam vasodilatação. Somado a isto, existe o mecanismo da depressão alastrante, vasodilatação por óxido nítrico e serotonina, distúrbio do metabolismo energético, além da predisposição genética. O fenômeno da depressão alastrante tem sido implicado na gênese da aura, a qual é visto como uma onda de hiperatividade neuronal seguida por uma onda de hipoatividade que se espalha pôstero-anterior e pode atingir os lobos parietal e/ou temporal<sup>1,10,11</sup>.

As crises podem ser desencadeadas por diversos fatores, entretanto, estes fatores variam de um indivíduo para o outro, sendo importante individualizar a abordagem<sup>12</sup>. Acredita-se que 12 a 60% dos indivíduos com migrânea elencam fatores alimentares como precipitantes da crise de enxaqueca<sup>9</sup>. Alguns alimentos foram destacados, entre eles queijos maturados, vinho tinto, cerveja, chocolate, iogurte, frutas cítricas que contêm aminas vasoativas como tiramina, fenilalanina e octopamina e aditivos alimentares como glutamato monossódico, aspartame e nitrato de sódio. Além dos fatores alimentares, há influência de fatores hormonais, comportamentais, ambientais como desregulação do ciclo vigília-sono, obesidade, fatores estressantes<sup>9,12</sup>.

Alguns estudos mostram como fatores desencadeantes de crises de migrânea em 1207 pacientes, sendo o jejum elencado como o fator mais comum, seguido de álcool e em terceiro lugar alguns fatores dietéticos. Outros estudos realizados através da entrevista de 200 pacientes migranosos foram concluídos que o mais frequente foram os fatores dietéticos, assim foi recomendado abstenção dos mesmos para melhorar a qualidade de vida<sup>9</sup>.

As crises de enxaqueca podem ocorrer até 48 horas após o consumo de determinado alimento<sup>9</sup>. Por este fato, pode tornar difícil a identificação do alimento como fator desencadeador das crises<sup>9</sup>. Existem alimentos elencados como mais frequentes para desencadear crises de enxaqueca, citados na Tabela 2<sup>9</sup>.

Tabela 2: Alimentos e desencadeante químico mais frequentes que desencadeiam crises de enxaqueca

<b>Alimento</b>	<b>Desencadeante químico</b>
Adoçantes artificiais	Aspartame



Alimentos gordurosos e fritos	Ácidos graxos
Alimentos congelados e industrializados	Glutamato monossódico
Café, chá, refrigerante tipo cola	Cafeína, abstinência de cafeína
Chocolate	Feniletilamina, teobromina
Corantes e aditivos alimentares	Tartrazina, sulfitos
Frutas cítricas	Octopamina, aminas fenolicas
Jejum	Secreção de hormônio do estresse e hipoglicemia
Leite, iogurte e produtos lácteos	Proteínas alergénicas (caseína, etc.)
Queijo	Tiramina
Salsicha, presunto, carnes curadas	Nitritos, óxidos nítricos
Vinho, cerveja	Histamina, tiramina, sulfitos

Fonte: Martins, LB<sup>9</sup>

Existem estudos que evidenciam relação da enxaqueca com distúrbios gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável, que pode ser provocada pelo consumo de cafeína, por intolerância a lactose. Sendo assim, o estudo conclui a importância de orientações nutricionais adequadas e individualizadas para portadores de enxaqueca<sup>12</sup>.

Um relato de caso publicado ilustrou um paciente com ingestão de cerca de 500-700 ml de água por dia nos meses de verão, configurando um quadro de desidratação que precipitava a migrânea<sup>9</sup>. Os autores afirmaram que cerca de 1 litro de água restaurou a pressão sanguínea e o volume intravascular dentro de 15-35 minutos a qual corrige hipotensão intracraniana e melhora a dor<sup>9</sup>.

As correlações entre crises de enxaqueca com as alterações clínicas têm sido associadas a baixa pressão relativa do ar e umidade do ar baixa<sup>3,4</sup>. Entretanto, há divergências nos estudos e a revisão da literatura mundial não mostra dados conclusivos. Outrora, alguns autores associam a poluição do ar como um fator estimulador a migrânea<sup>3,4</sup>.

A alta prevalência de migrânea nas mulheres, provavelmente, está associado ao hormônio feminino, já que há tendência de aumento na incidência durante período fértil e redução após a menopausa. Entretanto, não há consenso na literatura sobre esta

relação<sup>13</sup>. Somado a isto, tem-se associado o uso de anticoncepcionais orais combinados com agravamento das crises<sup>1</sup>. Estudo feito com mulheres após menopausa mostrou que cerca de 67% do público estudado relatou redução ou amenização da frequência das crises<sup>1</sup>.

Existe correlação entre fatores emocionais, psicológicos como cansaço, exaustão mental, estresse, ansiedade com o quadro de migrânea<sup>4</sup>. A privação do sono e o sono prolongado podem ser considerados fatores desencadeadores para uma crise de enxaqueca<sup>4</sup>.

Existe evidência uma conexão entre estado nutricional e migrânea, estudos demonstraram associação entre IMC elevado e maior risco para migrânea grave e cefaleia crônica diária<sup>1,12</sup>. Esta associação tem-se revelado como um fator de risco para outras comorbidades<sup>1,12</sup>. Como mostrado em estudos, esta correlação apresenta nexos com cefaleia de maior cronicidade, crises mais frequentes, duração mais longa, maior sensibilidade à dor, cefaleia de maior impacto e menor auto-eficácia<sup>1</sup>. Somado a isto existem estudos que mostram relação entre colesterol alto e triglicérido elevado e maior frequência das crises de migrânea em mulheres<sup>1</sup>.

Um estudo de coorte mostra uma sobreposição de alguns fatores desencadeantes e a presença de sintomas premonitórios<sup>14</sup>. Portanto, a cintilação como um gatilho foi associado com maior frequência de fotofobia na fase premonitória e também a presença de desejo por comida, certos alimentos ou odores foi associado a osmofobia na fase premonitória<sup>14</sup>. Existem estudos que mostram indução de migrânea precipitada por odores<sup>4</sup>.

A migrânea apresenta diversas complicações, como estado migranoso a qual é denominado por cefaleia intensa que dura mais que 72 horas com intervalos livres inferiores a 12 horas e associados a náusea e vômitos, o que leva a desidratação e as consequências deste estado, como internação<sup>15</sup>. Além desta complicação, pode ter o infarto migranoso a qual é definido pelo um ataque idêntico aos outros episódios, mas os sintomas da aura persistem por mais de 60 minutos e associados a um infarto visto na neuroimagem<sup>15</sup>. A migrânea pode se transformar em crônica, a qual é definido por crises quase diárias (mais de 15 dias por mês com dor por mais de 3 meses) ou diária<sup>15</sup>. O estado de migrânea crônica pode levar a quadros de doença psiquiátrica, abuso de analgésicos e estresses<sup>15</sup>.

A terapêutica da enxaqueca envolve frequência das crises, intensidade,

experiência dos pacientes com as medicações e da relação médico-paciente<sup>16</sup>.

O manejo da crise de enxaqueca varia de acordo com o tempo de dor<sup>15</sup>. Se o indivíduo tem dor com duração inferior a 72 horas deve-se administrar antiemético parenteral, se vômito ou uso prévio de medicações, dipirona 1g IV (intravenoso), cetoprofeno 100 mg, IM (intramuscular) ou IV e reposição de fluidos, IV, se necessário<sup>15</sup>. Somado a isto recomenda manter paciente em repouso sob penumbra em ambiente silencioso e em jejum<sup>15</sup>. Deve-se reavaliar o paciente em 1 hora<sup>15</sup>. Caso não apresente melhora, deve-se prescrever sumatriptano 6mg subcutâneo, podendo repetir em 2 horas<sup>15</sup>.

A dor com duração superior a 72 horas, ou seja, o estado migranoso, realiza o mesmo tratamento, porém associa dexametasona 10 mg, IV<sup>15</sup>. Caso não haja melhora deve-se prescrever clopromazina 0,1-0,25 mg/kg, IM. Se em 1 hora mantiver a dor, pode-se repetir clopromazina no máximo três vezes<sup>15</sup>. Caso não resolva, deve-se encaminhar ao hospital terciário para avaliação com neurologista<sup>15</sup>. Vale ressaltar que não deve prescrever opioides para tratamento da crise de enxaqueca<sup>15</sup>.

Os triptanos apresentam ação semelhantes, desde que observada a equivalência de doses (Tabela 3)<sup>15</sup>.

Tabela 3: Equivalência dos triptanos

<b>Droga</b>	<b>Alertas</b>
Sumatriptano	Risco coronariano em pacientes com cardiopatia isquêmica
Zolmitriptano	Risco coronariano em pacientes com cardiopatia isquêmica
Naratriptano	Risco coronariano em pacientes com cardiopatia isquêmica
Rizatriptano	Risco coronariano em pacientes com cardiopatia isquêmica

Fonte: Pinto, MEB<sup>16</sup>

A conduta na migrânea crônica é composto pelo pilar do tratamento de crises e orientações de medidas educativas, como sono regular, evitar bebidas alcoólicas, controlar estresse e lazer<sup>15</sup>. Deve-se abolir analgésicos, pois seu uso diário piora o quadro<sup>15</sup>. Somado a isso, recomenda-se o acompanhamento em ambulatório de neurologia<sup>15</sup>.

O manejo da migrânea com ou sem aura é semelhante<sup>5</sup>. Entretanto, na migrânea

com aura é importante orientar a suspensão dos anticoncepcionais hormonais combinados e substituição pelo anticoncepcional isolado de progestágeno, recomenda evitar outros fatores de riscos vasculares como tabagismo<sup>5</sup>. A migrânea com aura foi associado a um risco de complicações vasculares maior que do que sem aura e a população sem migrânea<sup>5</sup>.

Um estudo concluiu que uma dieta saudável com redução no consumo de carboidratos, carne vermelha e processada pode ser benéfica no manejo da enxaqueca e que essa abordagem implica em um tratamento melhor, pois reduz a frequência da enxaqueca e a incapacidade, além de do benefício a longo prazo para a saúde<sup>17</sup>.

Existem recomendações para estabelecer medicações preventivas, como beta bloqueadores (propranolol, metoprolol, timolol), antidepressivo tricíclico (amitriptilina), anticonvulsivantes (ácido valpróico e topiramato) em indivíduos com mais de quatro crises ao mês. Quando realiza a prevenção com essas drogas deve-se utilizar a menor dose possível, ajustar de acordo com resposta<sup>16</sup>. Ademais, não há evidência na estratégia de associar diferentes drogas profiláticas, sendo reservada essa prática para apenas os pacientes refratários a monoterapia<sup>18</sup>.

A preferência é iniciar com beta bloqueadores, caso não haja contraindicação<sup>16</sup>. O objetivo é evitar incapacidade do quadro e surgimento de cefaleia crônica diária induzida pelo uso de analgésicos<sup>16</sup>. Recomenda-se que o indivíduo que sofreu reversão de enxaqueca crônica para episódica deve ser mantida em tratamento profilático por pelo menos um a dois anos<sup>18</sup>.

O topiramato é o único medicamento oral com o maior nível de evidência. A FDA (Food and Drug Administration) aprovou anticorpos monoclonais contra CGRP67, como erenumabe, fremanezumabe, eptinezumab e galcanezumabe, para uso profilático para tratamento de enxaqueca crônica<sup>18,19</sup>. Os anticorpos monoclonais são específicos para CGRP ou seu receptor (CGRP MaBs)<sup>19</sup>. Diversos estudos mostram que esta substância provoca diminuição dos dias de enxaqueca e melhora dos sintomas não relacionados a dor de cabeça, como náusea ou vômito, mensais a partir de 1-4 semanas e 9-12 semanas do início do tratamento<sup>19</sup>. No entanto, deve-se ter precaução com pacientes com doença cardiovascular preexistente, visto que causam dilatação no sistema vascular podendo provocar hipoperfusão nas coronárias ou cerebral, tendo como efeito adverso mais grave o ataque isquêmico transitório<sup>19</sup>.

Em 2011, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou a toxina

onabotulínica A para uso tratamento profilático de enxaqueca crônica em adultos<sup>18</sup>. A toxina onabotulínica A é uma neurotoxina purificada derivada da bactéria *Clostridium botulinum* apto a bloquear contração muscular<sup>18,19</sup>. No entanto, não há consenso na literatura sobre o número de ciclos de aplicação dessa toxina para o manejo de enxaqueca crônica<sup>18</sup>. Alguns ensaios sugerem aumento da eficácia na repetição de ciclo regular por mais de um ano<sup>18</sup>. Os sintomas adversos relatados foram leves e transitórios, destaca-se a fraqueza muscular do pescoço e ombro, dor de cabeça após aplicação e dor da aplicação, pseudoptose palpebrais<sup>18</sup>.

Há estudos que mostram superioridade de custo efetividade dos anticorpos monoclonais sobre toxina onabotulínica A<sup>19</sup>.

De forma alternativa, pode ser utilizado a acupuntura e homeopatia<sup>16</sup>. Diversos estudos mostraram resultados positivos com a terapia cognitivo-comportamental, biofeedback e técnicas de meditação. Estudos comparando indivíduos em uso drogas profiláticas sem realizar exercícios aeróbicos e/ou fisioterapia e os que realizavam mostraram redução na frequência de dias de dor de cabeça no grupo que fazia terapia medicamentosa e não medicamentosa<sup>18</sup>. De forma somatória, a neuromodulação, tanto a estimulação supraorbital transcutânea quanto a estimulação elétrica do nervo vago transcutânea, é uma opção viável no tratamento de enxaqueca crônica<sup>18</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A migrânea é uma enfermidade de alta prevalência que apresenta impacto na qualidade de vida do indivíduo. Existem fatores que podem precipitar as crises de enxaquecas, como alimentos, estresse, alteração climática e hormonal. Não há comprovação da atuação desses fenômenos, entretanto, em diversos estudos apresentados há correlação destes com o surgimento da crise de enxaqueca. Portanto, recomenda-se evitar os fatores precipitantes para obter um controle de tal enfermidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva LCS, Freitas BJSA. Influência dietética e nutricional na migrânea. *J Health Sci* 2016;18(1):63-69.
2. Berra E, Sances G, De Icco R. et al. Cost of Chronic and Episodic Migraine: a pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *J Headache Pain* 16, 50 (2015).
3. Campana MS, Molina BS, Neto DMT, Waisman V, Fragoso YD. Influência do clima como desencadeante de crises de enxaqueca: estudo prospectivo. *Rev Dor. São Paulo*, 2012 jan-mar;13(1):14-7.

4. Carezzato NL, Hortense P. Migraine: etiology, risk, triggering, aggravating factors and clinical manifestations. *Rev Rene*. 2014 mar-abr; 15(2):334-42.
5. Santos PSF. Enxaqueca com Aura. Sociedade Brasileira de Cefaleia, 18 de out de 2017.
6. Boer I, Terwindt GM, Van Den Maagdenberg AMJM. Genetics of migraine aura: na update *J Dor de cabeça* . 2020; 21 (1): 64. Publicado em 5 de junho de 2020.
7. Comitê de Classificação da International Headache Society (IHS). A classificação internacional de transtornos de dor de cabeça, 3ª edição. *Cefaléia*. 2018; 38 (1): 1–211.
8. Van Dongen RM, Haan J. Symtoms related to the visual system in migraine. *F1000Res* . 2019; 8: F1000 Corpo Docente Rev-1219. Publicado em 30 de julho de 2019.
9. Martins LB, Azevedo JF, Lima DC, Costa AB, Teixeira AL, Oliveira DR, Ferreira AV. Migrânea e os fatores alimentares desencadeantes. *Headache Medicine*, v.4, n.2, p.63-69, Apr./May/Jun. 2013.
10. Vincent M. Fisiopatologia da Enxaqueca (ou migrânea). *Medicina, Ribeirão Preto*, Simposio: Cefaleia, Capitulo II: 428-436, out./dez. 1997.
11. Coppola G, Di Lorenzo C, Parisi V, Lisicki M, Serrao M, Pierelli F. Neurofisiologia clínica da enxaqueca com aura. *J Dor de cabeça* . 2019; 20 (1): 42. Publicado em 29 de abril de 2019.
12. Silva ACP, Matos MCP, Landim LASR. Oliveira LMN. Relação entre os hábitos alimentares e fatores desencadeastes das crises de enxaqueca. *Research, Society and Development*, v. 9, n.11, 02 de dezembro de 2020.
13. Pahim LS, Menezes AMB, Lima R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública* 2006;40(4):692-8.
14. Schulte LH, Jürgens TP, May A. A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: Mistaking symptoms for triggers? *J Headache Pain* 16,14 (2015)
15. Specialli JG, Kowacs F et al. Protocolo Nacional para diagnostico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do brasil – 2018. Academia Brasileira de Neurologia – Departamento científico de cefaleia sociedade brasileira de cefaleia, 2018.
16. Pinto MEB, Wagner HL, Ramos A, Stein AT, Castro Filho ED, Pereira CF, Sarmiento E. Cefaleias em adultos na Atenção Primária à Saúde: Diagnóstico e tratamento. Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação Academia Brasileira de Neurologia, 30 de junho de 2009.
17. Altamura C, Cecchi G, Bravo M, et al. The healthy Eating Plate Advice for Migraine Prevention: Na Interventional Study. *Nutrientes* . 2020; 12 (6): 1579.
18. Kowacs F et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77(7):509-520.
19. Oliveira FBB et.al. Anticorpos monoclonais para tratamento de enxaqueca (migrânea). *Ver Neurocienc* 2020;28:1-20.

# DIETAS À BASE DE PLANTAS NO MANEJO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

## PLANT-BASED DIETS IN THE MANAGEMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

---

*Renata de S. Ribeiro<sup>1</sup> Flávio Morgado<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, renatasribeiro42@gmail.com

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, flaviomorgado@gmail.com

### RESUMO

**Introdução:** Considerando a escassez de recursos em diversas populações brasileiras, dietoterapias podem ser uma opção para otimizar a prevenção e tratamento de doenças de caráter inflamatório. Recentemente, muitos estudos intervencionistas e epidemiológicos sugerem que dietas à base de plantas possuem efeitos positivos em quadros de distúrbios metabólicos relacionadas a obesidade, DM2 e inflamação crônicas leves. **Objetivos:** Apresentar discussões do impacto terapêutico de uma dieta à base de plantas. **Métodos:** Desenvolveu-se uma revisão bibliográfica narrativa a partir de uma pesquisa das bases de dados PubMed e Cochrane Library. **Resultados:** A busca obteve 21 publicações, todas classificadas como A1 pelo sistema Qualis Periódicos. **Conclusões:** Pesquisas sugerem que dietas à base de plantas (DBP) estão associadas a uma melhora do perfil inflamatório em pacientes metabolicamente afetados. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar o impacto de dietas específicas em cada condição inflamatória crônica.

**Descritores:** dietas à base de plantas, inflamação

### ABSTRACT

**Introduction:** Considering the resources deficiency found in some Brazilian populations, diet therapy can be an option to optimize the prevention and treatment of inflammatory diseases. Recently, many interventional and epidemiological studies suggest that plant-based diets have positive effects in metabolic disorders related to obesity, DM2 and mild chronic inflammation. **Aims:** To discuss the therapeutic impact of a plant-based diet. **Methods:** A narrative literature review was developed based on a search of the PubMed and Cochrane Library databases. **Results:** The search obtained 21 publications, all classified as A1 by the Qualis Periodicals system. **Conclusions:** Research suggests that plant-based diets (BPD) are associated with an improvement in



the inflammatory profile in metabolically affected patients. However, more research is needed to elucidate the impact of specific diets on each chronic inflammatory condition.

**Keywords:** *plant-based diets, inflammation*

## INTRODUÇÃO

Algumas doenças humanas que causam sofrimento constante são resultado de uma resposta inflamatória inapropriada. Algumas têm a inflamação crônica desenvolvendo papel importante em suas patogenias, mas não são classificadas convencionalmente como distúrbios inflamatórios. É o caso da doença de Alzheimer, aterosclerose e síndrome metabólica associada ao diabetes tipo 2 (DM2) <sup>1</sup>.

Considerando a escassez de recursos em diversas populações brasileiras, saber utilizar das dietoterapias para aprimorar o tratamento pode ser uma ferramenta útil. Já que a alimentação pode ser utilizada na prevenção e no tratamento de diversas doenças. A própria Estratégia Global da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre Dieta, Atividade Física e Saúde, endossada pela 57<sup>a</sup> Assembleia Mundial da Saúde, reconhece a necessidade de redigir, atualizar e implementar diretrizes nacionais de dieta alimentar e atividade física <sup>2</sup>.

Nesse sentido, muitos estudos intervencionistas e epidemiológicos nas últimas décadas sugerem que dietas à base de plantas (“dietas plant-based”) possuem efeitos positivos em quadros de distúrbios metabólicos relacionadas a obesidade, DM2 e inflamação crônicas leves. Esse padrão de dieta, que evita a ingestão de carne, peixes ou ainda todos os alimentos de origem animal, tem aumentado sua popularidade no ocidente. Em 2015, cerca de 0,4 a 3,4% dos adultos nos EUA, 1 a 2% dos adultos britânicos e 5 a 10% dos alemães se identificavam como adeptos de uma dieta à base de plantas <sup>3</sup>.

## OBJETIVOS

Apresentar a produção de conhecimento que apresenta hábitos alimentares ricos no consumo de vegetais como medida preventiva no desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas de forma direta ou indireta.

## MÉTODOS

Este trabalho desenvolveu uma revisão bibliográfica narrativa da literatura existente, sendo norteada pela pergunta: “Qual o impacto de dietas à base de plantas no tratamento de doenças inflamatórias crônicas?”.

As bases de dados utilizadas foram “PubMed” e “Cochrane Library” e as palavras-chave selecionadas para pesquisa, de acordo com descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram “plant-based diet” e “inflammation”. Em ambas as bases de dados, foi aceito apenas publicações de revisão e revisão sistemática dos últimos 10 anos (2011 – 2021). No Pubmed, ainda foi utilizado como filtro, o fato da publicação estar em inglês e tratar de humanos.

Com os filtros aplicados, obteve-se um resultado de 57 publicações no PubMed e 7 no Cochrane Library. O próximo passo foi a utilização do sistema Qualis Periódicos (que possui 8 classificações – A1, A2, B1, B2, B3, B4, B5 e C - sendo A1 a classificação mais elevada e C a mais baixa) para avaliar a classificação das produções científicas. No presente trabalho, foram incluídos apenas aquelas com classificação A1, o que representou 21 publicações.

## RESULTADOS

Foi constatado, que mais de 2/3 dos resultados de busca eram A1 ou A2, e que nenhum resultado foi inferior a B3. Este achado traduz a relevância do debate em questão. A tabela 1 mostra o número de artigos incluídos a partir dos resultados obtidos nas bases utilizadas e a tabela 2 exibe o quadro sinóptico descritor destes artigos e sua relevância para esta revisão.

Tabela 1 - Amostra de artigos

Base	Resultado	Nº de artigos incluídos
PUBMED	57	14
Cochrane Library	7	7

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2: Quadro sinóptico da relevância dos artigos utilizados nesta revisão.

AUTOR	ANO	TÍTULO	RELEVÂNCIA
Field MS	2021	Wheat flour fortification with iron and other micronutrients for reducing anaemia and improving iron status in populations	Reforça a fortificação da farinha de trigo com ferro para redução da anemia.
Rees K	2021	Vegan dietary pattern for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.	Associa incertezas da dieta vegana nos desfechos clínicos de DCV.
Abdelhamid AS	2020	Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.	Associa consumo de Omega-3 com redução de arritmia.
Parks NE	2020	Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes.	Associa intervenção alimentar ao manejo da esclerose múltipla.
Evelyn M.	2019	The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review	Dietas plan-based favorecem o tratamento de disfunções metabólicas.

Marta CB	2019	Plant-Rich Dietary Patterns, Plant Foods and Nutrients, and Telomere Length	Associa antioxidantes ao comprimento dos telômeros.
Joel CC	2019	Vegetarian-Based Dietary Patterns and their relation with Inflammatory and Immune Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis	Dietas vegetarianas estão associadas com menores níveis de PCR, fibrinogênio e leucócitos em comparação com dietas onívoras.
Ana María RL	2019	Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review	Associa dieta à prevenção de doenças cardiovasculares.
Negar J	2019	Acute effects of dietary plant nutrients on transcriptome profiles: evidence from human studies	Associa componentes vegetais à prevenção de doenças crônicas.
Eaton JC	2019	Effectiveness of provision of animal-source foods for supporting optimal growth and development in children 6 to 59 months of age	Quase metade de todas as mortes em crianças menores de cinco anos em países de baixa e média renda são atribuíveis à desnutrição.
Elena P	2018	Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis	Associa dietas com o desenvolvimento de artrite reumatóide.
Laura C	2018	Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials	Associa dieta com fatores de risco cardiometabólico.
Cathie M	2018	A role for plant science in underpinning the objective of global nutritional security?	Sustenta que a produção de proteína vegetal é mais sustentável do que a animal.
Lauren E OC	2018	Effects of Total Red Meat Intake on Glycemic Control and Inflammatory Biomarkers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Associa ingestão de carne vermelha com dieta pobre em fibras à inflamação crônica.
Paolo R	2017	Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis	Associa dieta à processos inflamatórios.
Lei C	2017	Intracellular signaling pathways of inflammation modulated by dietary flavonoids: The most recent evidence	Associa flavonoides à diminuição dos processos inflamatórios.
De-Regil LM	2017	Point-of-use fortification of foods with micronutrient powders containing iron in children of preschool and school-age	Indica a fortificação de alimentos com ferro para controle da anemia infantil.
F. Eichelmann	2016	Effect of plant-based diets on obesity-related inflammatory profiles: a systematic review and metaanalysis of intervention trials	Sugere associação de certos padrões dietéticos com a ativação do sistema imune inato.
Sabine W	2016	Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy?	Relata benefícios do resveratrol.
W. L. Hall	2016	The future for long chain n-3 PUFA in the prevention of coronary heart disease: do we need to target non-fish-eaters?	Coorte que sugere que veganos são menos susceptíveis a doenças cardiovasculares que carnívoros.
Hooper L	2015	Effects of total fat intake on body weight.	Associa ingestão de gordura com doença cardiovascular.

Fonte: Elaborado pelo autor

## DISCUSSÃO

### INFLAMAÇÃO, OBESIDADE E DOENÇAS CRÔNICAS

A inflamação é uma resposta protetora. Com o objetivo de eliminar causas de lesões celular, células necróticas e iniciar um processo de reparo de sítios lesionados,

essa resposta envolve células do hospedeiro, vasos sanguíneos, proteínas e outros mediadores. Sem o processo inflamatório, infecções não seriam controladas nem feridas cicatrizariam,<sup>1</sup>.

Entretanto, a reação inflamatória e o processo subsequente de reparo podem causar danos ao organismo. Afinal, os componentes que destroem e eliminam os agentes nocivos e tecidos mortos também são capazes de lesar tecidos saudáveis. Assim, algumas doenças humanas que causam sofrimento constante são resultado de uma resposta inflamatória inapropriada. A inflamação crônica pode ser originada por (1) infecções persistentes; (2) doenças inflamatórias imunomediadas; (3) exposição prolongada a agentes tóxicos exógenos e endógenos <sup>1</sup>.

Dessa forma, embora seja uma resposta biológica natural, cronicamente a inflamação pode levar a condições patológicas, como artrite reumatóide, rinite alérgica, aterosclerose, glomerulonefrite e gastroenterite e, até mesmo promover a progressão de câncer <sup>4</sup>.

Citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , NO, fator de ativação plaquetária, tromboxanos, histamina, componentes C5a e C3a do sistema complemento) podem promover a progressão de inflamação de maneira importante. A secreção desses mediadores inflamatórios leva ao aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e redução do fluxo sanguíneo, e ao recrutamento e extravasamento de leucócitos. Os leucócitos, principalmente os granulócitos, são células que secretam citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1) que promovem a secreção de outros mediadores inflamatórios e recrutam os macrófagos para o local da inflamação, potencializando o processo inflamatório. Outro fator essencial na regulação das imunidades inata e adaptativa é o NF- $\kappa$ B. Ele controla a expressão de diversos genes em respostas inflamatórias. A produção de certas citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8) e a expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2), por exemplo, são mediadas por NF- $\kappa$ B <sup>4</sup>.

A obesidade, por exemplo, tem a inflamação crônica desenvolvendo papel importante em sua patogenia. Esse distúrbio pode ser definido como o acúmulo excessivo de gordura, promovido por um desequilíbrio entre a energia ingerida e a gasta, o que leva ao acúmulo de tecido adiposo branco (TAB) e inflamação sistêmica. TAB atua como um “órgão endócrino” liberando mediadores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), leptina, resistina e proteína C reativa (PCR) <sup>5</sup>. Processos inflamatórios juntamente com o tecido adiposo estão associados a

vias patogênicas através da resistência insulínica, estresse oxidativo e hiperlipidemia. Altos níveis de leptina e resistina estão associados com o desenvolvimento de DM2 e suas complicações<sup>6</sup>. Valores alto de PCR (proteína C reativa) e inteleucina 6 (IL-6) estão associadas a integridade microestrutural do cérebro, lesões da massa branca, maior risco de demência e envelhecimento cerebral<sup>3</sup>. Assim, por aumentarem a inflamação sistêmica, a obesidade visceral e a síndrome metabólica predispõem o desenvolvimento de doenças inflamatórias<sup>5</sup>.

Dessa forma, a epidemia global de obesidade, que começou no final da década de 1970<sup>7</sup>, e o sobrepeso estão associados ao aumento do risco de muitos tipos de câncer, doença coronariana e AVE<sup>8</sup> e ao aumento da prevalência e mortalidade por doenças crônicas<sup>7</sup>. Na união europeia, aproximadamente 60% dos adultos e mais de 20% das crianças em idade escolar são obesos ou estão acima do peso. Nos EUA, mais de 35% da população é obesa, e projeções sobre os custos associados a obesidade em termos de saúde e perda de anos de vida ajustados por invalidez (DALYS) mostram um aumento entre 48 e 66 bilhões de dólares por ano até 2030<sup>7</sup>.

A qualidade nutricional dos alimentos ingeridos e não só o seu conteúdo calórico, impacta significativamente a ocorrência da obesidade. Dessa forma, existe uma relação importante entre a incidência e a mortalidade de doença crônicas e as dietas ocidentais pobres que alimentam a epidemia da obesidade<sup>7</sup>.

## **DIETAS À BASE DE PLANTAS**

Dietas à base de plantas (DBP) são definidas como padrões dietéticos que enfatizam o consumo de comidas de origem vegetal, principalmente de vegetais, grãos, legumes e frutas<sup>6</sup>. Ou seja, são padrões dietéticos compostos por alimentos mais ricos em fitoquímicos e algumas vitaminas em comparação com dietas convencionais<sup>8</sup>. DBP geralmente excluem ou raramente incluem carne, mas podem incluir laticínios, ovos e peixe. Variações de dietas à base de plantas incluem a dieta do Mediterrâneo, a dieta nórdica e a DASH<sup>6</sup>. Indivíduos que omitem todos os produtos de origem animal são classicamente descritos como veganos, e os que incluem ovos e laticínios são chamados de ovo-lacto-vegetarianos<sup>8</sup>. Outra DBP a ser mencionada é a dieta do portfólio, um padrão alimentar baseado em plantas com um "portfólio" de 4 alimentos para baixar o colesterol, que inclui (com base em uma dieta de 2.000 kcal): 42 g de nozes (nozes ou amendoim); 50 g de proteína vegetal de produtos de soja ou leguminosas dietéticas como feijão, ervilha, grão de bico e lentilha; 20 g de fibra solúvel viscosa de aveia,

cevada, psyllium, berinjela, quiabo, maçã, laranja ou bagas; e 2g de esteróis vegetais. Os benefícios dessa dieta são reconhecidos pelas principais diretrizes internacionais de prática clínica de DCV e diabetes, incluindo as da Canadian Cardiovascular Society (CCS), Diabetes Canada, European Atherosclerosis Society (EAS), e Heart UK<sup>10</sup>.

Plantas fornecem os micronutrientes mais essenciais, como vitamina A, B e C, e em menor quantidade vitaminas D, E e K. Além disso, nelas encontra-se a maioria dos minerais essenciais e fitonutrientes, substâncias presentes em alimentos vegetais que desempenham papel benéfico na prevenção e tratamento de doenças crônicas. Fitonutrientes incluem polifenóis (flavonoides e estilbenóides), carotenoides, gorduras polinsaturadas (PUFAs) e fibras<sup>7</sup>. PUFAs incluem ácidos graxos ômega-6 (como o ácido linoléico) e ácidos graxos ômega-3 (como ácido alfa-linolênico, ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico), que podem ter efeitos antiinflamatórios ou imunomoduladores<sup>11</sup>.

Antioxidantes neutralizam os radicais livres e previnem reações de oxidação. Eles incluem carotenoides (precursor da vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), alfa-tocoferol (vitamina E), selênio, e polifenóis<sup>11</sup>.

## **DIETAS À BASE DE PLANTAS E INFLAMAÇÃO**

Após uma refeição, o indivíduo experimenta uma resposta inflamatória temporária de baixo grau, de acordo com o que foi ingerido. A ingestão calórica, a carga glicêmica e o consumo de lipídios possuem interferência direta nesse processo. Quanto maior a ingestão de calorias, maior a indução de estresse oxidativo<sup>12</sup>. A hiperglicemia pós-prandial promove comprometimento transitório da função vascular. E altos níveis de lipídios pós-prandiais induzem estresse oxidativo e inflamatório e contribuem para a disfunção endotelial<sup>13</sup>. A gordura animal saturada, ácidos graxos trans e PUFAs de cadeia longa e ômega-6 promovem inflamação pós-prandial, que é reduzida por n-3 PUFAs, polifenóis e restrição calórica<sup>12</sup>.

Pesquisas observacionais recentes sugerem que dietas baseadas em vegetais estão associadas a melhores perfis inflamatórios, reduzindo o risco de doenças crônicas. Eichelmann F et al. em uma revisão sistemática com 24 ensaios clínicos concluiu que o emprego de dietas a base de plantas por pelo menos 5 semanas acarreta uma diferença média de -0,55mg/dl no PCR [95% IC: -0,78; -0,32]<sup>6</sup>. E com dietas vegetarianas, a redução mostrou ser ainda maior segundo Craddock JC et al. em outra revisão sistemática de ensaios clínicos. Este estudo identificou, em 18 trabalhos, uma redução



de 0,66mg/dl no PCR [95% IC: -0,91; -0,32] em comparação a dietas não vegetarianas<sup>9</sup>.

Moléculas dietéticas anti-inflamatórias incluem PUFAs ômega-3 (n-3); vitaminas D, A, B12, C, E e PP; carotenóides (licopeno); oligoelementos (selênio, zinco, magnésio); compostos tiolicos (ácido lipóico; N-acetilcisteína); e os polifenóis. Com base em sua estrutura, os polifenóis são reconhecidos como flavonóides (quercetina e catequinas) e não flavonóides (resveratrol, curcumina e hidroxitirosol) e podem inibir algumas enzimas do citocromo P450 (CYPs) <sup>12</sup>.

Esses fatores anti-inflamatórios estão presentes em vegetais, frutas, cereais, legumes, especiarias, ervas, chocolate, vinho, chá e café. Entretanto, suas solubilidades e biodisponibilidades são muito pobres<sup>12</sup>. O resveratrol, por exemplo, é encontrado em diversas plantas, frutas e seus derivados, como uvas, vinhos, maçãs, mirtilos, pistache e amendoim, e possui efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos e antioxidantes. Ainda, supõe-se que o resveratrol modula as vias de sinalização que limita o crescimento das células cancerígenas, protege células nervosas de lesões, ajuda na prevenção de diabetes e age positivamente em problemas relacionados ao envelhecimento. O problema desse flavonóide está na sua baixa biodisponibilidade. Já que a dose com efeitos terapêuticos é de 1 grama diária e a concentração do polifenol em alimentos é baixa, mesmo naqueles considerados ricos nela. Aproximadamente, amendoins sem casca possuem 0,9 µg/g; vinho tinto 1,2 mg/L; cerveja 30 µg/L; casca do tomate 19 µg/g; chocolate amargo 350 µg/Kg. Ou seja, não é possível absorver doses terapêuticas de resveratrol através da dieta<sup>14</sup>.

Outra forma de correlacionar o grau de inflamação de um indivíduo com sua dieta é, indiretamente, através do índice de massa corporal (IMC). Considerando a relação entre o IMC e aos marcadores de inflamação, pessoas com padrões alimentares à base de plantas apresentam menor PCR, fibrogênio e concentração de leucócitos em comparação com dietas onívoras. Achado coerente, já que sobrepeso e a obesidade estão associados a marcadores de inflamação elevados, e vegetarianos, em geral, possuem menores IMC em comparação com não vegetarianos.

Craddock JC et al. demonstrou uma diminuição de 0,22 g/dl fibrogênio (95% IC: -0,41; -0,04) e de 0,62 10<sup>3</sup>/µL de leucócitos (95% IC: -1,13; -0,1) em meta-análise com 3 e 11 estudos observacionais, respectivamente<sup>9</sup>. Uma revisão da Cochrane comparando o impacto da adoção de dietas veganas durante 16 a 26 semanas, a partir de 4 ensaios clínicos, achou uma diminuição de 0,22 mmol/L (8,5mg/dl) no LDL e um aumento de 0,11



mmol/L [95% IC: 0,1; 0,21] de triglicerídeos em relação a pessoas sem intervenção dietética. Embora a diminuição de LDL seja benéfica para doenças cardiovasculares, a redução de triglicerídeos também é. Esse mesmo trabalho concluiu que existe uma incerteza sobre os efeitos da dieta vegana em doenças cardiovasculares<sup>15</sup>.

Ainda dentro dessa discussão, postula-se a possibilidade de o consumo de alimentos ricos em antioxidantes ser benéfico para neutralizar o atrito dos telômeros, e por tanto atuar positivamente no desenvolvimento de doenças crônicas e na expectativa de vida. Telômeros são sequências de DNA (5'-TTAGGG-3') repetidas localizadas no final de cromossomos eucariontes que permitem que as células distingam as extremidades dos cromossomos das quebras de fita dupla e, assim, protegem os cromossomos da fusão, recombinação e degradação de ponta a ponta. O comprimento do telômero (CT) é considerado um biomarcador do envelhecimento; telômeros mais curtos estão associados com uma expectativa de vida diminuída e taxas aumentadas de desenvolvimento de doenças crônicas relacionadas à idade. O atrito dos telômeros é acelerado por estresse oxidativo e inflamação. Assim, dado que DBP têm efeitos antioxidantes e antiinflamatórios, e que o CT é afetado por ambos os processos, é plausível correlacionar esse tipo de dieta com algum impacto na neutralização do atrito dos telômeros<sup>16</sup>.

## **A MICROBIOTA INTESTINAL**

Em humanos, a digestão e absorção dos alimentos ocorre no trato gastrointestinal. Entre a parede intestinal e o alimento, seres microscópicos, principalmente bactérias, chamadas microbiota intestinal, participam desses processos. O tipo de dieta altera a composição da microbiota intestinal ao promover o crescimento de uma ou outra espécie bacteriana, dependendo de qual se alimenta<sup>12</sup>.

Se forem naturais, não processados e bem digeridos, alimentos não causam injúria para o indivíduo. Entretanto, alimentos processados frequentemente contém aditivos, corantes e aromatizantes artificiais, conservantes, emulsificantes, antibióticos e até agrotóxicos, metais pesados e poluentes orgânicos, ingredientes com efeitos deletérios na microbiota intestinal<sup>12</sup>.

A microbiota intestinal tem sido identificada como um grande fator modificador de risco de doenças metabólicas<sup>7</sup>. A disbiose intestinal pode estar associada com endotoxemia, inflamação sistêmica e intestinal e gatilho de neuroinflamação. Enquanto uma microbiota saudável pode diminuir processos inflamatórios<sup>12</sup>.

A prevalência de determinada dieta afeta a microbiota intestinal por diferentes mecanismos. Os sais biliares, por exemplo, produzidos em uma dieta com produtos de origem animal, causam diminuição na diversidade da microbiota intestinal, enquanto dietas à base de plantas aumentam. Muitas bactérias que se desenvolvem diante de uma DBP (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* e *Faecalibacterium prausnitzii*) não sobrevivem em um ambiente rico em ácidos biliares. Enquanto as bactérias intestinais mais presentes em indivíduos com dietas ricas em produtos de origem animal (*Bilophila wadsworthia*, *Alistipes putredinis* e *Bacteroides*) são resistentes a bile. A *Bilophila wadsworthia*, resistente a bile, está associada com doenças inflamatórias intestinais. E *F. prausnitzii*, que produz molécula anti-inflamatória intestinal (MAM) inibidora de NF- $\kappa$ B, encontra-se deficiente em pacientes com Doença de Chron<sup>12</sup>.

A escolha de dietas pró-inflamatórias pode levar a doenças crônicas inflamatórias. Isso pode acontecer pela questão calórica e pela influência do metabolismo dos alimentos ingeridos. O eixo metaboloma-intestino (metaboloma é o conjunto de metabólitos) é recíproco. Tanto o hospedeiro quanto a microbiota intestinal metabolizam seus nutrientes e são transformados por eles. Uma mudança no nosso metabolismo e na população da microbiota devido a hábitos alimentares podem melhorar ou piorar a saúde do indivíduo<sup>12</sup>.

Os perfis da flora intestinal de indivíduos obesos, com diabetes tipo 2 ou com infiltração gordurosa hepática não alcoólica e de indivíduos magros são diferentes. Os primeiros estão associados com menos bacteroidetes e possuem mais firmicutes que os indivíduos magros<sup>7</sup>. Dietas ricas em proteína e gordura animal estão mais relacionadas a *Bacteroides* e dietas mais ricas em carboidratos estão associadas com *Prevotella*. A razão entre *Prevotella* e *Bacteroides* (P/B) tem mostrado estar envolvida no sucesso de intervenções dietéticas objetivando perda de peso. Altas P/B estão associadas a maior perda do que baixas P/B<sup>3</sup>.

Muitos fitonutrientes alteram a composição da microbiota. Antocianinas têm mostrado efeito positivo na redução de ganho de peso e na obesidade e possuem efeito protetor contra doença hepática não alcoólica. Elas estimulam o crescimento bacteriano, promovendo crescimento significativo das *Bifidobacterium* spp. e dos *Lactobacillus* spp., bactérias benéficas que reduzem a formação de cancerígenos, reduzindo o pH e promovendo a formação de butiratos (uma SCFA que possui efeitos anti-inflamatórios e anti-neoplásicos no cólon)<sup>7</sup>. O butirato é a principal fonte de energia das células epiteliais do

cólon e as protege diminuindo o pH. Um pH mais baixo reduz a solubilidade dos sais biliares e a absorção de amônia, e aumenta a absorção de minerais<sup>12</sup>.

## DIETOTERAPIA

Diferentes dietas são amplamente utilizadas como medicina complementar e alternativa em doenças nas quais terapias convencionais são apenas parcialmente eficazes. É o caso da Esclerose Múltipla, uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, em que processos inflamatórios são responsáveis por recaídas e lesões focais<sup>11</sup>.

Ademais, medidas dietéticas também são utilizadas diante de distúrbios com terapias convencionais eficazes. Um exemplo é a fortificação da farinha de trigo. Mais de 80 países (incluindo o Brasil) possuem programas, estabelecidos por lei, para adicionar ferro e ácido fólico. Essa medida visa combater a deficiência de ferro, uma das deficiências de micronutrientes mais comuns em todo o mundo, principalmente nos países menos desenvolvidos<sup>17</sup>.

Igualmente, outros nutrientes essenciais são importantes para além da prevenção e tratamento de doenças inflamatórias. As deficiências das vitaminas A, C, E e K estão associadas a maiores riscos de DCV<sup>18</sup>. Os carotenóides provitamínicos A são uma fonte alimentar primária de vitamina A produzidos nas plantas. A deficiência de vitamina A é fator de risco para cegueira e mortalidade por sarampo e diarreia em crianças, e xeroftalmia<sup>19</sup>.

Muitos alimentos são embalados com informação nutricional detalhada sobre o conteúdo proteico, de carboidratos, gorduras e aditivos. Entretanto, diversos fatores que promovem saúde em alimentos de origem vegetal ainda não são listados ou quantificados. É o caso de fitonutrientes, que desempenham papel importante na prevenção de doenças crônicas como DCV, obesidade, doenças metabólicas e determinados cânceres, porém não são considerados como essenciais à dieta. A fim de assegurar mudanças eficazes no padrão alimentar em direção ao maior consumo de comidas de origem vegetal, condutas precisariam ser tomadas em diversos setores: governamentais, legislativos, industriais, médico, científico, entre outros<sup>7</sup>.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) reconhece a dieta DASH como capaz de reduzir a pressão arterial, atribuindo o efeito hipotensor ao padrão de dieta mais do que seus componentes individuais<sup>20</sup>. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) reconhece uma alimentação saudável (associada a manutenção do peso corporal) como

a melhor estratégia para diminuir o risco de diabetes. Sendo esta caracterizada por uma ingestão maior de grupos de alimentos à base de plantas e ingestão menor de carne vermelha ou um padrão alimentar mediterrânico rico em azeite, frutas, legumes, incluindo cereais integrais, leguminosas e frutas in natura, produtos lácteos com baixo teor de gordura e consumo moderado de álcool<sup>21</sup>.

Entretanto, a SBD também ressalta que não existe estratégia alimentar universal para prevenir o diabetes ou retardar o seu início, já que a bioquímica individual deve ser considerada<sup>21</sup>. A American Diabetes Association apresenta a adoção de padrões tanto com baixo quanto de alto consumo de carne vermelha como capaz de melhorar os valores de HbA1c, o peso corporal e o risco de diabetes; o primeiro com dietas estilo mediterrâneo; e o segundo em dietas com baixo ou muito baixo teor de carboidratos<sup>22</sup>.

## CONCLUSÃO

Já na Grécia antiga, Hipócrates dizia “que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio”. Quase 2500 anos depois, a modificação do estilo de vida, incluindo mudança dos hábitos alimentares, é uma abordagem frequente na prevenção de doenças cardiovasculares, como infarto, AVE ou insuficiência renal. Dessa forma, padrões de dieta à base de plantas, alimentos funcionais, suplementos alimentares e substâncias bioativas têm sido associados e utilizados<sup>18</sup>.

A maioria das produções de conhecimento selecionadas nesse trabalho sugerem que DBP estão associadas a uma melhora do perfil inflamatório em pacientes metabolicamente afetados. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar o impacto de dietas específicas em cada condição inflamatória crônica. Afinal, produtos de origem animal, como ovos, carnes, peixes e laticínios, são densos em energia e contêm ácidos graxos essenciais altamente biodisponíveis, além de vários micronutrientes (principalmente ferro, zinco, vitamina A, B12 e colina)<sup>2</sup>.

Por conseguinte, a dietoterapia utilizando dietas à base de plantas é uma opção a ser considerada na conduta acerca de doenças metabólicas/inflamatórias. Entretanto, uma boa adesão à terapia pode ser a chave na evolução da maioria das doenças. Adotar mudanças no estilo de vida como medida terapêutica engloba compreender o paciente de forma holística, já que mudar hábitos da rotina pode despendar maiores esforços e até mesmo gastos. Além disso, a alimentação não é o único fator ambiental no desenvolvimento de doenças inflamatórias, como a prática de atividade física, tabagismo, etilismo e o uso de outras drogas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V et al. Inflamação e Reparo in: Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Robbins Patologia Básica. 9ª edição. Rio de Janeiro, Brasil. Elsevier Health Sciences. 2013. Pg 29 – 73.
2. Eaton JC, Rothpletz-Puglia P, Dreker MR, Iannotti L, Lutter C, Kaganda J, Rayco-Solon P. Effectiveness of provision of animal-source foods for supporting optimal growth and development in children 6 to 59 months of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 19;2(2):CD012818. doi: 10.1002/14651858.CD012818.pub2. PMID: 30779870; PMCID: PMC6380771.
3. Medawar E, Huhn S, Villringer A et al. The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. *Transl Psychiatry* 9, 226 (2019).
4. Chen L, Teng H, Jia Z, Battino M, Miron A, Yu Z, Cao H, Xiao J. Intracellular signaling pathways of inflammation modulated by dietary flavonoids: The most recent evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(17):2908-2924.
5. Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018 Nov;17(11):1074-1077.
6. Eichelmann F, Schwingshackl L, Fedirko V, Aleksandrova K. Effect of plant-based diets on obesity-related inflammatory profiles: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Obes Rev.* 2016 Nov;17(11):1067-1079.
7. Martin C. A role for plant science in underpinning the objective of global nutritional security? *Ann Bot.* 2018 Sep 24;122(4):541-553.
8. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 7;(8):CD011834.
9. Craddock JC, Neale EP, Peoples GE, Probst YC. Vegetarian-Based Dietary Patterns and their Relation with Inflammatory and Immune Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2019 May 1;10(3):433-451.
10. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, Braunstein CR, Glenn AJ, Mejia SB, Rahelić D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Jenkins DJA, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 May-Jun;61(1):43-53.
11. Parks NE, Jackson-Tarlton CS, Vacchi L, Merdad R, Johnston BC. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 5. Art.
12. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2018 Jan;15(1):75-91.
13. Jamshidi N, Mantri N, Cohen MM. Acute effects of dietary plant nutrients on transcriptome profiles: evidence from human studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(11):1869-1880.
14. Weiskirchen S, Weiskirchen R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to

- Drink to Stay Healthy?, *Advances in Nutrition*, Volume 7, Issue 4, July 2016, Pages 706–718
15. Rees K, Al-Khudairy L, Takeda A, Stranges S. Vegan dietary pattern for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 2. Art.
  16. Crous-Bou M, Molinuevo JL, Sala-Vila A. Plant-Rich Dietary Patterns, Plant Foods and Nutrients, and Telomere Length, *Advances in Nutrition*, Volume 10, Issue Supplement\_4, November 2019, Pages S296–S303
  17. Field MS, Mithra P, Peña-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron and other micronutrients for reducing anaemia and improving iron status in populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art.
  18. Ruiz-León AM, Lapuente M, Estruch R, Casas R. Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review. *Front Immunol.* 2019 Apr 24;10:837.
  19. De-Regil LM, Jefferds MED, Peña-Rosas JP. Point-of-use fortification of foods with micronutrient powders containing iron in children of preschool and school-age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 23;11(11):CD009666.
  20. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):516-658
  21. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020). São Paulo: AC Farmacêutica, 2019.
  22. O'Connor LE, Kim JE, Clark CM, Zhu W, Campbell WW. Effects of Total Red Meat Intake on Glycemic Control and Inflammatory Biomarkers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2021 Feb 1;12(1):115-127.
  23. Hall WL. The future for long chain n-3 PUFA in the prevention of coronary heart disease: do we need to target non-fish-eaters? *Proc Nutr Soc.* 2017 Aug;76(3):408-418.
  24. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18;7(7):CD003177.



# ECLAMPسيا E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO.

## *ECLAMPسيا AND HEMORRHAGIC STROKE*

*Breno S. Scheidt<sup>1</sup>; Guilherme A.B.C. Alencar<sup>2</sup>; Katia L.S. Scheidt<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos- breno23rj@gmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** Síndromes hipertensivas ocorrem com frequência durante a gestação, sendo uma importante causa de morbimortalidade materna no Brasil. A pré-eclâmpsia é um distúrbio hipertensivo multissistêmico exclusivo da gravidez, caracterizado por disfunção endotelial e desregulação imunológica que afeta 3% a 8% de todas as gestações. A eclampsia, uma de suas formas graves, é caracterizada por episódios de convulsões até o décimo dia do puerpério. A associação entre eclampsia e hemorragia encefálica foi reconhecida desde 1881 e foi relatada como a causa mais comum de morte em pacientes com eclampsia. **Objetivo:** Apresentar o caso de eclampsia associado a Acidente Vascular Cerebral (AVC) hemorrágico. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional descritivo realizado no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano, mediante aprovação do CEP/UNIFESO. Os dados foram coletados do prontuário. **Resultados:** Gestante de 32 anos, negra, com 37 semanas de gestação, sem comorbidades prévias. Evoluiu com eclampsia associada a AVC, interrupção da prenhez, seguido de óbito. **Conclusões:** Apesar dos avanços científicos quanto à prevenção e tratamento, o manejo adequado da eclampsia é um desafio devido às manifestações imprevisíveis em sua progressão.

**Descritores:** Hipertensão induzida pela gravidez; Complicações cardiovasculares na gravidez; Acidente Vascular Cerebral (AVC); Pré-eclâmpsia; Eclampsia.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hypertensive syndromes occur frequently during pregnancy, being an important cause of maternal morbidity and mortality in Brazil. Preeclampsia is a multisystem hypertensive disorder unique to pregnancy, characterized by endothelial dysfunction and immune dysregulation that affects 3% to 8% of all pregnancies. Eclampsia, one of its severe forms, is characterized by episodes of seizures until the



tenth day of the postpartum period. The association between eclampsia and brain hemorrhage has been recognized since 1881 and has been reported as the most common cause of death in patients with eclampsia. **Aims:** To present the case of eclampsia associated with stroke. **Methods:** This is a descriptive observational study carried out at the Hospital das Clínicas in the city of Teresópolis Constantino Otaviano, after approval by CEP / UNIFESO. Data were collected from medical records. Results: A 32-year-old black woman, at 37 weeks of gestation, without previous comorbidities. The patient evolved with stroke-associated eclampsia, interruption of pregnancy, followed by death. **Conclusions:** despite scientific advances in prevention and treatment, the proper management of eclampsia is a challenge given the unpredictable manifestations in its progression.

**Keywords:** *Hipertension, Pregnancy-Induced; Pregnancy complications, cardiovascular; Stroke; Preeclampsia; Eclampsia.*

## INTRODUÇÃO

Síndromes hipertensivas são complicações que ocorrem com frequência durante a gestação e são uma importante causa de morte materna no Brasil. A pré-eclâmpsia é um distúrbio hipertensivo multissistêmico exclusivo da gravidez, caracterizado por disfunção endotelial generalizada e desregulação imunológica<sup>1</sup>. Apesar de sua etiologia desconhecida, a pré-eclâmpsia está relacionada com a diminuição do fluxo útero-placentário gerando hipoperfusão e insuficiência placentária.

Uma vez diagnosticada a doença, o objetivo do tratamento é a prevenção das complicações materno-fetais, como o descolamento prematuro da placenta, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, insuficiência renal e o agravamento do quadro clínico para pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP e eclampsia.

A eclampsia, uma de suas formas graves, é caracterizada por episódios de convulsões em uma mulher com pré-eclâmpsia. A associação entre eclampsia e hemorragia cerebral foi reconhecida desde 1881 e foi relatada como a causa mais comum de morte em pacientes com eclampsia<sup>2</sup>.

O acidente vascular encefálico (AVE) é um evento raro durante a gravidez, com incidência em torno de 34 casos/100.000 partos<sup>1</sup>. Mulheres com distúrbio hipertensivo na gravidez, sobretudo as formas graves, possuem 6 a 9 vezes mais probabilidade de desenvolver AVE, sendo o AVE hemorrágico o tipo mais comum associado a essas etiologias. Apesar da relativa raridade, este estudo propõe relatar um caso de agravo à

saúde da gestante para aprimorar o diagnóstico e a abordagem terapêutica de pacientes com esta patologia, garantindo um melhor desfecho aos quadros similares.

## **OBJETIVOS**

Relatar caso de associação entre eclampsia e AVC hemorrágico.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional descritivo de um caso de eclampsia associada a AVC hemorrágico realizado no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano- HCTCO.

A coleta de dados foi realizada a partir de dados secundários, em prontuário. Os dados relativos à evolução da paciente durante o período de doze dias de internação foram registrados e discutidos à luz da literatura corrente.

Para a revisão da literatura<sup>3</sup> foram definidos os Descritores de Saúde, no vocabulário estruturado DeCS. Inicialmente buscou-se o termo mais amplo, Eclampsia, posteriormente os descritores foram refinados e inseridos como critério de inclusão, utilizando-se: Hipertension, Pregnancy-Induced; Pregnancy complications, cardiovascular; Stroke; Preeclampsia. Foram selecionados 68 artigos, dos quais 31 foram utilizados.

## **QUESTÕES ÉTICAS**

Este estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo CEP/UNIFESO através do protocolo de número CAAE 45354621.5.0000.524.

## **RELATO DE CASO**

### **APRESENTAÇÃO DO CASO**

Mulher, 32 anos, ativa, autônoma, negra, G3P2CA0, 37 semanas e 2 dias de idade gestacional, 5 consultas de pré-natal sem intercorrências, normotensa, sem comorbidades. Admitida no serviço de emergência em estado pós ictal, torporosa, pouco responsiva, com queixa de cefaleia. Pressão Arterial (PA) de admissão: 110x80 mmHg e normoglicêmica. Apresentava BCF: 117 bpm, ritmado; tônus uterino normal e ausência de metrossístoles.

Durante o exame, apresentou vômitos e episódio de convulsão tônica clônica seguido de liberação esfíncteriana. Nova aferição da PA constatou 230x140 mmHg.

Realizado rotina de DHEG (Doença Hipertensiva Exclusiva da Gravidez), solicitação de eletrólitos, diazepam intramuscular e sulfato de magnésio endovenoso na dose de ataque.

Levada para o centro cirúrgico em convulsão tônico clônica, não cooperativa, sialorréica, apresentando pupilas mióticas com discreta discoria de predominância à direita. Sondada, eliminou 100ml urina clara. Classificada em estado físico ASA IIIE. Realizada monitorização ASA padrão, revisão de venóclise, indução com fentanil 200 mg, propofol 200 mg, suxametônio 100 mg, realizado intubação orotraqueal acoplado a ventilação mecânica e sevoflurano iniciado em 2% seguindo com instalação do índice bispectral (BIS). Iniciado sulfato de magnésio na dose manutenção.

O recém-nascido apresentou APGAR de 8 e 9 no 1' e 5' respectivamente; Peso ao nascer: 2970g; sexo masculino e clampeamento imediato do cordão. Ao término do procedimento foi extubada, mantendo estabilidade cardiorrespiratória, eupneica em ar ambiente, pouco interativa, localizava dor, apresentou discreta abertura ocular e emissão de sons ao estímulo. Seguiu em neurovigilância, aguardando vaga de terapia intensiva (UTI).

Evoluiu com piora do quadro neurológico sendo novamente intubada e submetida à tomografia de crânio em que foi diagnosticada com AVE hemorrágico, com hemoventriculo, hemorragia subaracnoidea (Fisher 4), hematoma intraparenquimatoso temporal à direita, hidrocefalia e apagamento de sulcos e cisternas de base, sendo necessário tratamento cirúrgico de urgência com colocação de Derivação Ventricular Externa-DVE.

Seguiu para UTI onde teve acompanhamento multidisciplinar, porém evoluiu com importante piora clínica, apresentando pneumonia adquirida ao ventilador e óbito.

O recém-nascido obteve alta hospitalar com 51 horas de vida, Capurro somático equivalente a 37 semanas e 5 dias, AIG, testes de triagem sem alterações, ativo e em aleitamento artificial.

#### Exames complementares

Após admissão da paciente, foi realizado exame de Tomografia Computadorizada (TC) de crânio, utilizando a técnica de aquisição volumétrica dos dados e posteriores reconstruções axiais, antes e após administração venosa de contraste iodado.

Análise: Hematoma intraparenquimatoso com edema ao seu redor, medindo

cerca de 3,1 x 2,8 cm, localizado no lobo temporal direito, associado a hemoventrículo ipsilateral, no quarto ventrículo e de forma menos evidente no ventrículo lateral contralateral. Havia ainda, hemorragia subaracnóidea no tentório à direita. Restante do parênquima encefálico homogêneo, com coeficientes de atenuação normais. Sulcos e cissuras corticais normais. Cisternas da base anatômicas.

Paciente foi submetida a tratamento cirúrgico, colocação de DVE, procedimento sem intercorrências, a paciente retornou ao CTI.

No dia seguinte à internação, foi realizado nova TC de crânio, com a técnica de aquisição helicoidal com posteriores reconstruções multiplanares, sem a administração do meio de contraste iodado.

Análise: Orifício de trepanação no osso frontal direito para passagem de cateter de derivação ventricular com a extremidade localizada no corno anterior do ventrículo lateral. Observou-se imagem sugestiva de hematoma intraparenquimatoso com edema ao seu redor, localizado no lobo temporal direito, associada a hemoventrículo ipsilateral, no quarto ventrículo e menos evidente no ventrículo lateral esquerdo. Associa-se efeito de massa sobre a linha média para esquerda (em torno de 9 mm). Cisternas da base anatômicas.

Quadro 01: Seguimento da paciente durante internação no CTI

**D1**

Paciente admitida no CTI com diagnóstico de AVE Hemorrágico (hemoventrículo), pós-operatório de cesárea/ eclampsia.

Paciente sedada em Tubo orotraqueal-TOT, Ventilação mecânica-VM e acesso venoso em Membro Superior Direito-MSD. Ao exame físico não apresentava respostas aos estímulos, pupilas mióticas e bilateralmente, isocóricas. Abdomen apresentava: útero palpável a 2 polpas da cicatriz umbilical. MMII: edema (2+/4) bilateral, até maléolo, frio, mole e indolor. Seguiu estável hemodinamicamente e seus sinais vitais dentro dos parâmetros normais; SATO2: 96%; HGT normal; diurese: 1800 ml. Realizado Derivação Ventricular Externa-DVE, sem intercorrências.

**D2**

Realizada punção venosa central em subclávia direita com instalação de CDL (cateter duplo lúmen).

Paciente sedada, RASS -5, com sinais vitais estáveis e avaliação neurológica mantida.

DVE: 50 ml com saída de líquido hemorrágico, orientada a manutenção da cabeceira elevada; devido provável diagnóstico de aneurisma cerebral roto. Programado exame de arteriografia cerebral, quando em condições realizá-lo.

Paciente apresentou bradicardia sinusal, iniciado amina (2ml/h) e redução do midazolam, objetivando mínima sedação eficaz. Iniciado manitol e também dieta enteral.

<p>Exames: Leucócitos: 19770/<math>\mu</math>L; Hemoglobina: 10 g/dL; Hematócrito: 30,2%, Plaquetas: 168000/<math>\mu</math>L; Glicose: 164 mg/dL; Ureia: 13 mg/dL; Creatinina: 0,5 mg/dL; Spot Urinário (relação proteína/creatinina): 1,17 mg/dL, Ácido Úrico: 3,9 mg/dL; TGO: 67 U/L; LDH: 737 U/L; Bilirrubina Total: 0,4 mg/dL; Anti-HIV: não reagente; VDRL: não reagente</p>
<p><b>D3</b></p> <p>Paciente seguiu sedada (Fentanil 1ml/h; Midazolam 2ml/h); RASS -5. Bem adaptada ao ventilador. Iniciado tratamento de anticoagulação profilática. Débito do DVE: 65 ml de líquido francamente hemorrágico.</p>
<p><b>D4</b></p> <p>Paciente sedada RASS -2, sem localizar examinador. Estável hemodinamicamente com amina em baixa dose. Bem adaptada ao ventilador. Sinais vitais sem alterações significativas. Débito do DVE: 120 ml de líquido sero hemático.</p>
<p><b>D5</b></p> <p>Paciente sem sedação, Glasgow 8 (O3, V1, M4), localizava o examinador, pupilas mióticas, pouco fotorreagentes, hemiplégica/parética a esquerda. Estável hemodinamicamente sem aminas, ventilando por TOT + VM, bem adaptada. Apresentando mioclonia em MID. Iniciado fenitoína, programada progressão do desmame VM.</p>
<p><b>D6</b></p> <p>Paciente sem sedação, Glasgow 10 (O3, V1, M6), localizava o examinador e interagia de forma errática. Estável hemodinamicamente e sem aminas. Posteriormente, paciente se apresentou agitada. Aparelho respiratório com roncocal e sibilocal à ausculta pulmonar.</p> <p>Exame sorológico COVID-19: IgM: 0,85 (não reagente); IgG: 7,58 (reagente)</p>
<p><b>D7</b></p> <p>Paciente grave, sedada, RASS-4 com Precedex 5ml/h, com períodos de agitação e taquipneia, pupilas isocóricas, pouco fotorreagentes. Hemiparética à esquerda. Estável hemodinamicamente sem aminas. MVUA com roncocal difusocal apresentava secreção traqueal com aspecto sanguinolento. Iniciado carbamazepina e risperidona para controle de delírium e progressão do desmame de VM.</p>
<p><b>D8</b></p> <p>Paciente grave, sedada, RASS-2, com períodos de agitação, interagindo com o examinador, algo letárgica. Houve ajuste na infusão de precedex para 6ml/h.</p> <p>Apresentou Proteína C-reativa (PCR) em elevação, bastonemia e elevação da temperatura. Iniciado ceftriaxone + clindamicina.</p> <p>Realizado infusão de 1 bolsa de concentrado de hemácias.</p> <p>Solicitado novos exames (hemocultura, urinocultura e secreção traqueal).</p>

**D9**

Paciente manteve o quadro clínico e aguarda marcação para arteriografia. Solicitado ecodoppler venoso de membro inferior esquerdo.

Exames: Leucócitos 13020/ $\mu$ L; Basófilos: 0/ $\mu$ L; Eosinófilo: 2/ $\mu$ L; Bastão 6/ $\mu$ L; Segmentado: 78/ $\mu$ L; Hemoglobina: 7,5g/dL; Hematócrito: 24,6%; PCR (proteína C-reativa): 299 mg/L; Lactato: 16 U/L; Glicose: 110 mg/dL; Ureia 49 mg/dL; Creatinina 1,0 mg/dL; Sódio 159 mEq/L; Potássio 3,1 mEq/L

Gasometria Arterial: PH: 7,483; PO<sub>2</sub>: 100 mmHg; Sat. O<sub>2</sub>: 98%; PCO<sub>2</sub>: 24 mmHg; HCO<sub>3</sub>: 18milimol/L; BE: - 4,4milimol/L

**D10**

Paciente grave, sedada, RASS-2, com períodos de agitação, interagindo com o examinador, obedecendo a comando, pupilas isocóricas, pouco fotorreagentes, hemiparética à esquerda.

Estável hemodinamicamente, com despertar satisfatório do ponto de vista neurológico, atendendo a comandos, mobilizando dimidio direito, sedação leve para conforto. Infusões: precedex 10ml/h, Fentanil 2ml/h , sem aminas. Ainda depende de VM, apresentando restrição para extubação por componente pulmonar.

**D11**

Paciente grave, sedada, RASS-1, interagindo com o examinador, obedecendo a comando, pupilas isocóricas. Hemiparética à esquerda. Estável sem aminas. DVE drenando secreção serohemática clara. MMII: indolores, edema 2+/4, assimétrico, associado à diferença de temperatura.

Exames: Glicose: 158 mg/dL; Ureia: 38 md/dL; Creatinina: 0,7 mg/dL; Sódio: 152 mEq/L; Potássio: 4,0mEq/L; Leucócitos: 13330/ $\mu$ L; PCR: 298 mg/L

Hemocultura e urinocultura: negativas

**D12**

Paciente grave, superficialmente sedada. Infusões: Midazolam 8ml/h e fentanil 4ml/h, RASS-2, interagindo com o examinador, hemiparética à esquerda com assimetria de membro inferior associado à edema (2+/4) e diferença de temperatura.

Exames: Glicose: 126 mg/dL; Ureia: 27 mg/dL; Creatinina: 0,7 mg/dL; Sódio: 152 mEq/L; Potássio: 4 mEq/L; Leucócitos: 18100/ $\mu$ L; Bastão: 6/ $\mu$ L; PCR: 249,3 mg/L; Lactato: 16 U/L

EcoDoppler Venoso de Membro Inferior Esquerdo: Ausência de trombose venosa profunda e superficial

**D13**

Médica plantonista do CTI é chamada pela enfermagem para avaliar paciente encontrada em parada cardiorrespiratória após realização de radiografia de tórax. Imediatamente, foi iniciada manobras de reanimação cardiopulmonar (RCP), com massagem cardíaca externa, ambuzando paciente com FiO<sub>2</sub> a 100% e iniciado adrenalina. Após realização de RCP em 30 minutos, paciente permaneceu sem pulsos, pupilas midriáticas e fixas, sem achados eletrocardiográficos. Declarado óbito da paciente.

D: dia de internação. Fonte: Prontuário cedido pela direção do HCTCO.

## DISCUSSÃO

As desordens hipertensivas são consideradas as principais causas de morte

materna, em torno de 26%, na América Latina e Caribe, incluindo o Brasil, enquanto nos países desenvolvidos esses índices caem para 16%. Cabe destacar que aproximadamente 30% são decorrentes da hipertensão crônica e 70% estão relacionadas à toxemia<sup>4,5</sup>.

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica exclusiva da gravidez humana, caracterizada por hipertensão e envolvimento de sistemas de órgãos que ocorre após a 20ª semana de gestação<sup>6</sup>.

A doença é responsável por considerável morbidade e mortalidade. As mortes estão correlacionadas à hemorragia intracraniana e infarto cerebral, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Além de complicações maternas graves como: descolamento prematuro da placenta, eclampsia, acidentes vasculares cerebrais, falência de órgãos e coagulação intravascular disseminada.<sup>7</sup>

A pré-eclâmpsia é considerada a principal causa de restrição do crescimento fetal, morte fetal intrauterina e nascimento prematuro<sup>8,9</sup>.

Nas mulheres com pré-eclâmpsia, a invasão trofoblástica ocorre de maneira inadequada, resultando em vasos de alta resistência e circulação placentária com baixo fluxo. A isquemia placentária aumenta a produção de radicais livres que lesam o endotélio, ativa plaquetas e promove maior liberação de vasoconstritores em detrimento de menor produção de vasodilatadores, como prostaciclina e óxido nítrico. Como consequências deste fenômeno, destacam-se a vasoconstrição generalizada e redução da perfusão de órgãos<sup>10,11</sup>.

Pré-eclâmpsia grave é caracterizada pelo acometimento de qualquer um destes sistemas: sistema nervoso central, cardiorrespiratório, gastrointestinal, hematológico, renal e circulação uteroplacentária. A hipertensão arterial é o sinal precoce da doença, decorrente da elevação na resistência vascular por lesão endotelial e aumento na sensibilidade vascular à angiotensina e à norepinefrina<sup>12</sup>.

As convulsões eclâmpicas são consideradas como um acidente agudo, uma complicação grave da pré-eclâmpsia, apesar de 50% das mulheres que desenvolvem eclampsia, não apresentarem sinais e sintomas de pré-eclâmpsia. A tríade: hipertensão arterial, proteinúria e edema estão presentes, na maioria das pacientes pré-eclâmpicas, mas não em todas<sup>11, 13</sup>.

Segundo Neme (2006)<sup>4</sup>, nos países desenvolvidos a incidência de eclampsia é estimada em torno de 1:330 partos, enquanto no Brasil, em hospitais universitários,



ocorre aproximadamente em 1% das gestações. São fatores de risco para eclampsia: doença renal ou hipertensão arterial prévia, pré-eclâmpsia ou eclampsia prévias, nuliparidade, gestação múltipla, triploidia, gestação molar, lúpus eritematoso sistêmico<sup>14</sup>.

A convulsão eclâmpica é do tipo tônico-clônica, caracterizada por contrações musculares rítmicas e períodos de apneia<sup>15</sup>. Normalmente são precedidas pelos sintomas de cefaleia, distúrbios visuais ou dor epigástrica<sup>13</sup>.

A eclampsia pode se instalar com manifestações convulsivas ou comatosas de forma isolada ou associada à hipertensão arterial sistêmica materna preexistente<sup>16</sup>.

As causas da convulsão não são claras e várias etiologias podem estar correlacionadas, dentre elas: hemorragia intracerebral, encefalopatia hipertensiva e coagulação intravascular disseminada, são causas potenciais de convulsão<sup>17</sup>.

O acometimento cerebrovascular na eclampsia está relacionado à perda da autoregulação do fluxo sanguíneo, hiperperfusão e edema. O edema é possivelmente angiogênico cursando com perda da função da barreira hemato-encefálica, aumento do espaço extracelular e progressiva compressão que resultam na convulsão<sup>18</sup>.

A eclampsia parece responsável por 50.000 mortes maternas anuais. Entre as causas de morte materna, destaca-se a hemorragia cerebral<sup>19</sup>.

A Hemorragia Subaracnoidea (HSA) é a terceira principal causa de morte materna não obstétrica<sup>20</sup>. A apresentação de HSA na gestação faz diagnóstico diferencial com eclampsia, pois se apresenta com cefaleia, vômitos, convulsões ou diminuição do nível de consciência. Sendo necessária a confirmação diagnóstica por meio de neuroimagem ou análise do líquido<sup>21</sup>.

Os casos de HSA em gestantes estão relacionados às alterações hemodinâmicas presentes na própria gravidez. O volume sanguíneo no terceiro trimestre aumenta em cerca de 50%, causando elevação do débito cardíaco e da pressão nas paredes dos vasos enfraquecidos. O resultado deste fenômeno é a instabilidade do aneurisma. Por consequência, a maior parte dos casos de HSA está relacionada a aneurismas cerebrais rompidos ou hipertensão induzida por gravidez e eclampsia<sup>22,23,24</sup>

A incidência citada de HSA por ruptura de aneurisma na gravidez varia de 3 a 11 por 100.000 gestações<sup>25</sup>.

Segundo Sharma (2000)<sup>11</sup>, o controle da paciente pré-eclâmpica inclui adequada monitorização fetal, prevenção de convulsões, controle ativo do trabalho de parto, manutenção da perfusão útero-placentária, promoção de analgesia adequada

para o trabalho de parto e anestesia segura para o parto cirúrgico.

O único tratamento definitivo é o parto do feto e da placenta, sendo necessário dosar risco benefício especialmente quando a doença se estabelece antes da 37ª semana objetivando garantir a saúde da mãe e boas condições de nascimento do bebê.

Inicialmente investigam-se possíveis comorbidades maternas através de exames laboratoriais que incluem: contagem de plaquetas, testes de função hepática, exame de urina para detectar proteinúria, ureia e creatinina sanguíneas<sup>26</sup>.

Situações de emergência como eclampsia, sofrimento fetal, síndrome HELLP, trombocitopenia progressiva, coagulação intravascular disseminada e hipertensão grave mantida por 24 a 48 horas, tem indicação de parto imediato. Considerando que a prematuridade é um importante fator de morbimortalidade neonatal, a administração de corticoesteroides e prolongamento da gestação por 48 horas devem ser considerados nos casos de gestação menor de 34 semanas<sup>11</sup>.

A terapia medicamentosa se concentra no tratamento da hipertensão e na profilaxia contra convulsões.

As opções seguras para controle de hipertensão grave na gestação (pressão sistólica  $\geq$  160 mmHg ou pressão diastólica  $\geq$  110 mmHg) incluem: labetalol (oral ou intravenoso), nifedipina (oral) e hidralazina (intravenoso). O tratamento imediato está indicado na emergência hipertensiva (pressão arterial sistólica  $>$  180 mmHg). Este grau de hipertensão está associado a um risco aumentado de hemorragia intracerebral e mortalidade materna<sup>7,8</sup>.

A hidralazina, vasodilatador arteriolar, é a droga mais comumente utilizada para o controle da pressão arterial. A ação máxima da droga ocorre em 20 minutos. O monitoramento da pressão arterial deve ser rigoroso, uma vez que há riscos de hipotensão materna com hipoperfusão útero-placentária. Esquema preconizado: Dose inicial: 5 mg, via intravenosa. Manutenção: 5mg a cada 20 minutos. Dose máxima: 45 mg. Como desvantagem, apresenta início de ação lento e não previsível e determina taquicardia reflexa materna<sup>27</sup>.

O controle de hidratação venosa tem como objetivo garantir volume intravascular suficiente para perfundir órgãos vitais e manter o débito urinário, bem como evitar hipotensão arterial, quando indicado a anestesia neuroaxial e edema pulmonar. Em pacientes com pré-eclampsia grave, com oligúria, a monitorização do débito urinário tem grande importância e medidas de pressão venosa central podem ser utilizadas para repor

o volume adequado<sup>28</sup>.

Quanto ao tratamento e a prevenção de convulsões, o sulfato de magnésio é considerado o tratamento de primeira linha para profilaxia de convulsões e é superior ao diazepam, fenitoína e coquetel lítico (clorpromazina, prometazina, petidina) na redução significativa do risco de recorrência das convulsões<sup>29</sup>.

Seu efeito parece estar relacionado com a inibição de receptores NMDA. Este fármaco também induz redução na pressão arterial por vasodilatação, inclusive nos vasos cerebrais de pequeno calibre<sup>26</sup>.

Os principais esquemas de uso do sulfato de magnésio são o Pritchard e o de Zuspan. Esquema de Pritchard: Intravenoso e intramuscular. 4g por via intravenosa (bolus), administrados lentamente + 10g intramuscular (5g em cada nádega). Dose de manutenção: 5g por via intramuscular profunda a cada 4 horas. Esquema de Zuspan: Intravenoso exclusivo. 4g por via intravenosa (bolus), administrados lentamente. Dose de manutenção: 1g por via intravenosa por hora em bomba de infusão contínua (BIC)<sup>27</sup>.

Anestesia geral em mulheres com pré-eclâmpsia, em alguns casos, deve ser considerada principalmente em casos de coagulopatia, edema pulmonar ou eclampsia. Sinais e sintomas de edema cerebral, elevação da pressão intracraniana ou rebaixamento do nível de consciência são situações mandatórias para a utilização de anestesia geral. A anestesia neuroaxial, é a escolha para ocasiões em que não há acometimento neurológico<sup>30</sup>.

No entanto, é importante atentar para algumas intercorrências durante o procedimento: edema das vias aéreas; possibilidade de difícil manejo das vias aéreas; respostas hipertensivas exageradas à intubação endotraqueal; indução anestésica com agentes que não determinem instabilidade na pressão arterial materna; interação medicamentosa entre magnésio e relaxantes musculares; extubação feita em decúbito lateral esquerdo; transferência para a UTI para suporte ventilatório dependendo da condição pré-operatória e do comportamento intra-operatório<sup>31</sup>.

Segundo Atrash (1990)<sup>32</sup>, a indução com sequência rápida está associada à hipertensão arterial materna, muitas vezes excedendo os limites da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, levando à hemorragia cerebral e precipitando o edema pulmonar.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar dos avanços científicos quanto à prevenção e ao tratamento, o manejo

adequado da eclampsia é um desafio devido às manifestações imprevisíveis em sua progressão. Este relato destaca a significância deste agravo à saúde da gestante e mostra a importância da atuação de equipe multidisciplinar na tentativa de redução da morbimortalidade materna.

Publicações recentes destacam a relevância da abordagem de uma equipe experiente no tratamento de mulheres com eclampsia, no sentido de priorizar o encaminhamento precoce envolvendo os anestesistas com a finalidade de garantir a estabilidade da mulher com pré-eclâmpsia grave antes do parto. Dessa forma, o amplo conhecimento das técnicas anestésicas e das drogas utilizadas para controle da pressão arterial e prevenção de convulsões, assim como a fisiopatologia e diagnóstico de pré-eclâmpsia/eclampsia é de suma importância para diminuição de complicações peri-operatórias em gestantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James AH, et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep; 106(3):509–16.
2. Miller EC., et al. Risk Factors for Pregnancy-Associated Stroke in Women With Preeclampsia. *Stroke.* 2017; 48:1752–59.
3. Yin, R. Estudo de caso: planejamento e método. 2ª ed. Porto Alegre. Bookam, 2001.
4. Neme B, Alves EA. Obstetrícia básica. In: Neme B, editor. Doença hipertensiva específica da gestação: eclâmpsia. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p. 284-91.
5. World Health Organization. The world health report: make every mother and child count. Geneva: WHO; 2005.
6. Ahmed A, Rezai H, Broadway-Stringer S. Evidence-based revised view of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension: From Basic Research to Clinical Practice.* Springer International Publishing; 2017; 355–74. doi: 10.1007/5584\_2016\_168.
7. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011; 118: 1–203.
8. Lewis G (ed). The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood Safer – 2003–2005. The Seventh report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH, 2007.
9. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. World Health Organization (WHO) analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066–74.
10. Boxer LM, Malinow AM - Pre-eclampsia and eclampsia. *Current Opinion*

- in *Anaesthesiology*, 1997; 10:188-98.
11. Sharma SK - Pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Anesth Perioper Med Pain*, 2000; 19:171-80.
  12. Morris NH, Eaton BM, Dekker G - Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 103:4-15.
  13. Sibai BM, McCubbin JH, Garland D et al - Eclampsia I. Observations from 67 recent cases. *Obstet Gynecol*, 1981; 81: 609-13.
  14. Sibai BM - Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163:1049-55.
  15. Weitzner RM, Malinow AM - The eclamptic patient. Anesthetic management. *Anesthesiol Clin North Am*, 1998; 16:323-48.
  16. Phupong V, Dejthevaporn T. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy*. 2008; 27:387-95.
  17. Barton JR, Sibai BM - Cerebral pathology in eclampsia. *Clin Perinatol*, 1991; 18:891-10.
  18. Cipolla MJ. Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension*. 2007; 50:14. [Cited 2010 out. 20]. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/50/1/14>.
  19. Kullima AA, Kawuwa MB, Audu BA, Usman H, Geidam AD. A 5-year review of maternal mortality associated with eclampsia in a tertiary institution of northern Nigeria. *Ann Afric Med*. 2009; 8: 81-4.
  20. Geraghty JJ, Hoch DB, Robert ME, et al. Fatal puerperal cerebral vasospasm and stroke in a Young woman. *Neurology* 1991; 41:1145-7.
  21. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium: a study in public hospitals of Ile de France. *Stroke* 1995; 26:930-6.
  22. Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* 1967; 83:336-41.
  23. Weir BK, Drake CG. Rapid growth of residual aneurismal neck during pregnancy: case report. *J Neurosurg* 1991; 75:780-2.
  24. Shah AK. Non-aneurysmal primary subarachnoid haemorrhage in pregnancy-induced hypertension and eclampsia. *Neurology* 2003; 61:117-20.
  25. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996; 335:768-74.
  26. Ganem EM; Castiglia YMM. Anestesia na Pré-Eclâmpsia. *Rev Bras Anesthesiol* 2002; 52: 4: 481- 97.
  27. Peraçoli JC, Borges VT, Ramos JG, Cavalli RC, Costa SH, Oliveira LG, et al. Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 8/Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação).
  28. Tarshis J – Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Problems in Anesthesia*, 1999; 11:366-79.

29. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 9: CD002960.
30. Dyer RA, Piercy JL, Reed AR. The role of the anaesthetist in the management of the pre-eclamptic patient. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2007; 20: 168–74.
31. Parthasarathy S, Kumar VR, Sripriya R, Ravishankar M. Anesthetic management of a patient presenting with eclampsia. *Anesth Essays Res.* 2013; 7(3):307-12. doi:10.4103/0259-1162.123214.
32. Atrash HK, Koonin CM, Lawson HW et al - Maternal mortality in the United State 1979-1986. *Obstet Gynecol*, 1990; 76: 1055-60.

# ALEITAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO COGNITIVO

## *BREASTFEEDING AND KID'S COGNITIVE DEVELOPMENT*

*Fernanda M. Speich<sup>1</sup>; Rodrigo P. de Magalhães<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina do UNIFESO. fernandaspeich@gmail.com.

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina do UNIFESO.

### RESUMO

**Introdução:** O neurodesenvolvimento é um processo complexo que envolve fatores genéticos e epigenéticos, sendo mais acentuado nos primeiros dois anos de vida. O leite materno é composto por diversas substâncias, principalmente lipídios, indispensáveis para o desenvolvimento cerebral. Esse é um dos muitos benefícios do leite humano, o que corrobora a recomendação de manter aleitamento exclusivo nos primeiros seis meses de vida, podendo ser complementado até os dois anos ou mais.

**Objetivo:** Analisar se há relação entre aleitamento materno com o desenvolvimento cognitivo da criança, buscando identificar os componentes do leite associados, as habilidades cognitivas desenvolvidas e o principal grupo de crianças que se beneficia.

**Método:** É uma pesquisa de revisão bibliográfica, em que foram utilizadas as bases de dados PUBMED e BVS e literaturas pediátricas. Foram selecionados artigos de língua portuguesa, espanhola e inglesa.

**Resultados:** Foi apontado que a amamentação, principalmente exclusiva até os seis meses de idade, proporciona um melhor desenvolvimento cognitivo das crianças, com taxas mais elevadas de quociente de inteligência. Além disso, auxilia na prevenção de comorbidades neurológicas e psiquiátricas.

**Conclusão:** O leite materno exclusivo até os seis meses de idade, aprimora principalmente a performance intelectual da criança, sendo ainda capaz de auxiliar na prevenção de algumas comorbidades. Porém, não foi demonstrado se crianças nascidas a termo usufruíam mais das vantagens do leite em comparação as nascidas pré-termo. Além disso, são necessários mais estudos para esclarecer quais mecanismos da amamentação são responsáveis por tais benefícios.

**Descritores:** aleitamento materno; desenvolvimento cognitivo; desenvolvimento cerebral

### ABSTRACT

**Introduction:** The neurodevelopment is a complex process which involves genetic and epigenetic factors, being more accentuated in one's 2 first years of life. Breast



milk is composed by several substances, including lipids, that are essential for the brain's development. This is one of the many benefits of the breast milk, which corroborates the recommendation of maintaining exclusive breastfeeding in the first six months of life, in addition to the possibility of it being complemented until 2 years of life or more. **Aims:** Analyze if there's a relation in between breastfeeding with the cognitive development of the child, trying to identify the associate breast milk components, the developed cognitive abilities and the main group of children that benefits from it. **Methods:** Research of literature review, in which were used the databases from PUBMED and BVS, along with pediatric literature. Articles in Portuguese, Spanish and English were selected. **Results:** It was appointed that breastfeeding, specially when exclusive until the child's 6 months, proportionates a better cognitive development of children, with higher rates of intelligence quotient. Moreover, it helps on the prevention of neurological and psychiatric comorbidities. **Conclusion:** exclusive breastfeeding until 6 months of age improves specially the intellectual performance of the child, in addition to the fact that it helps prevent some comorbidities. Nonetheless, it was not demonstrated if term children enjoyed the benefits more than preterm ones. Furthermore, more studies are necessary to clarify which breastfeeding mechanisms are the responsible for such benefits.

**Keywords:** breastfeeding, cognitive development, cerebral development

## INTRODUÇÃO

O neurodesenvolvimento é um processo complexo que envolve fatores genéticos e epigenéticos.<sup>1</sup>A formação do sistema nervoso central (SNC) tem início durante a gestação, quando as células embrionárias originam a placa neural e posteriormente o tubo neural. Quando a criança nasce o cérebro está anatomicamente formado, dessa forma, o que o diferencia do cérebro adulto é o tamanho reduzido dos neurônios, menor número de axônios e dendritos e menor quantidade de conexões nervosas, denominadas de sinapses.<sup>2</sup>

O desenvolvimento cerebral é mais intenso durante os dois primeiros anos de vida, quando ocorre cerca de 90% do processo de mielinização do SNC. A bainha de mielina é um revestimento do axônio, que é responsável pelo aumento da rapidez da condução de impulsos nervosos.<sup>2</sup> Os lipídios são participantes fundamentais para o processo do neurodesenvolvimento, como exemplo do colesterol, que é um precursor da mielina.

Além desse, existem outros lipídios relevantes para o desenvolvimento do

cérebro e das células da retina, como os ácidos graxos essenciais (EFA) e ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFA). Todos esses lipídios indispensáveis ao bebê são ofertados em grande quantidade através do leite materno.<sup>3</sup>

O leite humano também é composto por grandes quantidades de água, que garante as necessidades hídricas da criança em aleitamento materno exclusivo; carboidratos como a lactose; proteínas como a lactoalbumina; fatores imunológicos como a IgA, lisozima, lactoferrina e fator bífido, esse último propicia o crescimento de bactérias da microbiota intestinal, dificultando a proliferação de bactérias patogênicas.<sup>4</sup>

Além de auxiliar no processo de desenvolvimento cognitivo, o leite materno possui diversas outras vantagens. Bebês amamentados possuem menor risco de adquirirem diarreias graves, infecções respiratórias e alergias e dispõem de um melhor desenvolvimento da cavidade bucal. Também é importante destacar que o ato de amamentar fortalece o laço afetivo entre a mãe e a criança.<sup>4</sup>

Portanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Ministério da Saúde do Brasil (MS) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomendam o aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida, podendo ser complementado até os dois anos ou mais.<sup>4</sup>

## OBJETIVOS

**Primário:** Analisar a relação do aleitamento materno com o desenvolvimento cerebral e cognitivo da criança.

**Secundários:**

1. Identificar os componentes do leite materno mais associados ao neurodesenvolvimento
2. Apontar quais habilidades cognitivas das crianças são mais aprimoradas
3. Avaliar o grupo de crianças que mais se beneficia.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica em que foram utilizadas as bases de dados online PUBMED E BVS, realizando busca de artigos através dos descritores “breastfeeding”, “neurodevelopment”, “aleitamento materno”, “desenvolvimento cognitivo” e “desenvolvimento cerebral”. Da plataforma BVS foram encontrados vinte e sete artigos, sendo excluídos vinte, que através da leitura do resumo, pode-se perceber que focavam em outro ponto da discussão. Já da plataforma PUBMED foram

encontrados cento e sessenta e quatro artigos dos últimos dez anos, sendo selecionados nove artigos que relacionavam o aleitamento materno com o neurodesenvolvimento da criança. Ao todo, foram selecionados artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Além dos artigos digitais, dois livros da especialidade pediátrica, de originalidade brasileira, foram utilizados para corroborar com a pesquisa.

## RESULTADOS

Dos artigos selecionados, sete estudos foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada. (Tabela 1)

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

Autor/ano	Desenho de estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Castro <i>et al</i> (2021) Inglaterra <sup>5</sup>	Coorte retrospectivo	4.772 crianças em aleitamento exclusivo, 1.861 crianças em aleitamento misto e 4.463 crianças alimentadas por fórmula	Determinar a relação entre a amamentação e o eurodesenvolvimento infantil através do quociente de inteligência (QI)	O aleitamento materno exclusivo e misto foram associados a melhores resultados de QI aos oito anos de idade. Amamentação mista foi relacionada à hiperatividade/déficit de atenção aos nove anos. Não houve associação entre amamentação e problemas emocionais ou de conduta
Bellando <i>et al</i> (2020) EUA <sup>6</sup>	Coorte	504 crianças	Investigar o efeito do tipo de amamentação com desenvolvimento da cognição e linguagem na infância	Crianças amamentadas tiveram escores de desenvolvimento motor, de inteligência e de linguagem significativamente mais altos ao longo dos meses do que crianças alimentadas com fórmula de soja ou fórmula de leite de vaca
Girard <i>et al</i> (2017) Irlanda <sup>7</sup>	Coorte	8.000 famílias	Investigar o impacto da amamentação no desenvolvimento cognitivo e não cognitivo de crianças	Menor incidência de hiperatividade em crianças aos três anos de idade que foram

			aos três e cinco anos de idade	amamentadas por pelo menos seis meses
Boucher <i>et al</i> (2017) Espanha <sup>8</sup>	Coorte	1.346 crianças	Avaliar a associação entre duração da amamentação e desenvolvimento cognitivo, sintomas de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e traços autistas	Associação positiva entre amamentação e função cognitiva, além de possuir efeito contra o desenvolvimento de traços autistas
Andrade <i>et al</i> (2014) Brasil <sup>9</sup>	Coorte	114 crianças e adolescentes	Avaliar a concentração de BDNF, IL6, IL10, TNF-alfa em crianças e relacionar com a duração da amamentação	Níveis de BDNF foram significativamente menores no grupo amamentado por $\geq 6$ meses na primeira consulta, Níveis de IL6 apresentaram-se aumentados significativamente na primeira consulta no grupo de desmame precoce. Não houve diferenças significativas nos níveis de IL10 e TNF-alfa entre os grupos
Toro-Ramos <i>et al</i> (2013) Brasil <sup>3</sup>	Coorte	25 recém-nascidos prematuros	Entender como a composição dos ácidos graxos presentes no leite materno estão associados com o desenvolvimento cognitivo, linguístico e motor	O desenvolvimento da linguagem receptiva demonstrou associação com a proporção de ácido linoleico em relação ao ácido alfa-linoleico
Ruiz <i>et al</i> (2013) Espanha <sup>10</sup>	Transversal	103 crianças	Avaliar o benefício da amamentação no desenvolvimento cognitivo e como forma de prevenção de déficit de atenção e hiperatividade	Houve melhores resultados nos testes de leitura e de alternância entre as crianças que receberam leite materno por seis meses, em comparação com aquelas que receberam apenas

				durante o primeiro mês de vida
Kramer <i>et al</i> (2008) Bielorrússia <sup>11</sup>	Ensaio clínico	17.046 crianças	Avaliar se a amamentação exclusiva e prolongada aprimora a capacidade cognitiva das crianças aos seis anos	O grupo da amamentação exclusiva teve médias mais altas em todas as medidas da Escala de Inteligência Abreviada de Wechsler

Os resultados dos estudos apontam que a amamentação, principalmente exclusiva até os seis meses de idade, proporciona um melhor desenvolvimento cognitivo das crianças.

Em relação as habilidades que foram desenvolvidas, Kramer *et al*<sup>11</sup> e Castro *et al*<sup>5</sup> avaliaram o quociente de inteligência (QI) das crianças através de escalas de inteligência. No primeiro estudo, o grupo amamentado teve médias mais altas em todas as medidas da Escala de Inteligência Abreviada de Wechsler; +7,5 para QI verbal (IC 95% +0,8 a +14,3), +2,9 para desempenho do QI (I 95% -1 a +12,8) e +5,9 para escala completa do QI (IC 95% -1 a +12,8). Já no segundo estudo, tanto o aleitamento materno exclusivo (p=00) quanto o aleitamento materno misto (p=00) foram associados a melhores resultados de QI aos oito anos de idade.

Funções cognitivas específicas também foram avaliadas. Bellando *et al*<sup>6</sup> descreveram que as crianças amamentadas obtiveram escores de desenvolvimento motor mais altos aos três meses em comparação a crianças alimentadas com leite de soja (99,1 versos 97,2). Ruiz *et al*<sup>10</sup> aplicaram o Teste de Cinco Dígitos (95-DGT) em cento e três crianças de seis anos, que consiste em cinquenta itens de leitura, cinquenta itens de contagem, cinquenta itens de escolha e cinquenta itens de alternância. Os resultados das provas de leitura e alternância foram significativamente melhores entre as crianças que receberam leite materno por seis meses em comparação as que receberam somente nos primeiros meses de vida (p≤0,001).

A maioria dos estudos, além de demonstrar melhora das funções cognitivas, relata que o aleitamento materno exclusivo está relacionado com prevenção de comorbidades neurológicas e psiquiátricas, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).<sup>5,7</sup> Ademais, Castro *et al*<sup>5</sup> relataram que a amamentação mista foi relacionada a um aumento de casos de hiperatividade e déficit de atenção aos nove anos

de idade ( $p=0,03$ ).

Apenas um estudo avaliou a composição do leite materno com o intuito de averiguar quais fatores estariam relacionados aos efeitos benéficos. Toro- Ramos *et al*<sup>3</sup> analisaram os ácidos graxos presentes no leite das mães dos recém-nascidos participantes do estudo e concluíram que a taxa de ácido linolêico (LA) maior que a taxa de ácido alfa-linolêico (ALA) estava relacionado a uma melhoria da linguagem receptiva, que é a capacidade de compreender o que se ouve e lê. Para cada unidade de variação da razão LA-ALA, houve aumento de 1,49 unidades no valor da avaliação da linguagem receptiva.<sup>3</sup>

## DISCUSSÃO

### COMPONENTES DO LEITE MATERNO ASSOCIADOS AO NEURODESENVOLVIMENTO

Um dos fatores epigenéticos que influenciam o desenvolvimento do SNC, é o aporte de nutrientes que a criança recebe nos primeiros anos de vida, principalmente pelo leite materno. Os lipídios, encontrados em abundância nesse alimento, são substratos essenciais para o amadurecimento do cérebro, visto que o peso seco desse órgão é composto por 50-60 % de lipídios.<sup>1</sup>

O ácido palmítico é um ácido graxo saturado importante do leite materno, que funciona como base para síntese de quase todos os ácidos graxos necessários para funcionamento cerebral, além de ter participação em processos como sinaptogênese e mielinização.<sup>1</sup> Os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) são representados pelo ácido linolêico (LA, família ômega 6) e ácido alfa-linolêico (ALA, família ômega 3). O ALA dá origem ao ácido eicosapentaenóico (EPA) e ao ácido docosohexanoico (DHA), já o LA dá origem ao ácido araquidônico (ARA).<sup>11</sup> Esses são outros lipídios que participam do neurodesenvolvimento, através da neurogênese, migração e transmissão neuronal.<sup>13</sup> O colesterol estabiliza a estrutura e função da membrana neuronal e sua alta concentração no leite materno explica o motivo dos lactentes apresentarem níveis séricos de colesterol total e colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) mais altos em relação a crianças da mesma idade não amamentadas.<sup>1</sup>

A composição lipídica do leite materno pode variar de acordo com a ingesta alimentar da lactante. Diversas publicações recomendam suplementação de ARA e DHA às mães que estão amamentando.<sup>1</sup> Ademais, Meldrum *et al*<sup>14</sup> concluíram que não há

evidências definitivas que a suplementação de DHA ou óleo de peixe durante a gestação ou amamentação contribuam positivamente para o neurodesenvolvimento das crianças nascidas a termo. <sup>13</sup>

Toro-Ramos *et al*<sup>3</sup> avaliaram a composição dos ácidos graxos presentes no leite materno de vinte cinco mães de recém-nascidos prematuros com o objetivo de verificar relação com o desenvolvimento cognitivo, linguístico e motor. A Escala de Bayley de desenvolvimento infantil, terceira edição (Bailey-III) foi aplicada nas crianças aos nove e doze meses de idade, essa escala analisa a linguagem global, linguagem receptiva e expressiva, coordenação motora fina e grossa. A razão LA/ALA encontrada de 23:1 explica o aumento da concentração de ARA, sendo considerado um preditor positivo da linguagem receptiva, embora não tenham sido observadas diferenças em comparação entre o grupo de crianças amamentadas com leite materno e o de crianças amamentadas com fórmula láctea. Não foi observado associação com desenvolvimento motor. <sup>3</sup>

Além dos lipídios, o leite materno é rico em micronutrientes que corroboram para o neurodesenvolvimento. O ferro participa da síntese de ácidos graxos essenciais, principalmente da transformação de ALA em EPA e DHA. A lactoferrina facilita a absorção do ferro e ainda é importante para a neuroproteção durante o período de rápido crescimento do cérebro. A lactante que utiliza sal iodado possui em seu leite quantidades adequadas de iodo para prevenção de cretinismo, uma doença causada pelo hipotireoidismo congênito, caracterizada por retardo mental. A suplementação de vitamina A durante lactação garante níveis adequados ao lactente dessa substância, que está implicada na plasticidade neuronal, memória e sono, prevenindo ainda a deficiência dessa vitamina, que pode causar xerofthalmia, úlcera na córnea e cegueira noturna. A vitamina B1 (tiamina) desempenha ação na contração muscular, na condução do impulso nervoso e na absorção de glicose pelo SNC. Crianças alimentadas com leite de soja podem ter deficiência de tiamina, desenvolvendo encefalopatia, neuropatia, alterações visuais e até mesmo óbito. <sup>15</sup>

Andrade *et al*<sup>9</sup> propuseram um estudo para avaliar se crianças amamentadas apresentariam maiores concentrações de fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF) no sangue. Essa proteína, quando presente no cérebro, modula a plasticidade sináptica, tendo papel na neuroproteção. Como ela é encontrada em concentrações semelhantes no plasma e no sangue, os autores propuseram dosar a concentração sérica do BDNF para estimar os níveis dessa proteína no cérebro das crianças. Dessa forma, foi



avertada a possibilidade de maiores níveis de BDNF influenciarem positivamente no desenvolvimento de sinapses neurais.

Contudo, não houve associação significativa entre crianças amamentadas exclusivamente até os seis meses de idade e os valores de BDNF séricos. Entretanto, os autores concluíram que não é possível excluir essa causalidade, uma vez que o estudo possuiu alguns vieses de erro, como a dosagem da proteína em crianças que já não estavam mais sendo amamentadas e o não controle de fatores que pudessem alterar os valores de BDNF, como o tipo de alimentação da criança.<sup>7</sup>

## **HABILIDADES COGNITIVAS APRIMORADAS**

A função cognitiva mais abordada nos estudos foi a inteligência, que é definida como uma habilidade mental para aprender e aplicar conhecimentos e para racionar logicamente. Castro *et al*<sup>5</sup> concluíram que a amamentação exclusiva foi associada a melhores resultados de QI aos oito anos de idade, com uma diferença de 3,44 pontos a mais em relação a crianças não amamentadas.

Esse ganho de QI parece ter grande influência ao longo da vida do indivíduo, uma vez que foi verificado que essas pessoas obtiveram melhores desempenhos em testes durante a idade escolar, a adolescência e a vida adulta. A perpetuação da vantagem do aleitamento materno na vida adulta foi exemplificada através da análise da capacidade mais apurada desses adultos em obterem lucros com investimentos no mercado financeiro, em comparação a adultos que não foram amamentados no passado.<sup>5</sup>

Esse estudo está em consonância com o artigo de Kramer *et al*<sup>11</sup>, que, da mesma forma, concluiu que a amamentação exclusiva foi responsável por maiores níveis de QI. Castro *et al*<sup>5</sup> e Kramer *et al*<sup>11</sup> buscaram analisar os motivos pelos quais a amamentação promoveria um melhor desempenho cognitivo das crianças. Os dois estudos validaram a importância dos LCPUFA na participação do processo de desenvolvimento cerebral das crianças e ainda aventaram a possibilidade do contato físico pele a pele da mãe com o bebê durante o ato de amamentar ser um dos contribuintes para o neurodesenvolvimento.<sup>5,11</sup> Como Kramer *et al*<sup>11</sup> também relatou que os bebês amamentados ao seio materno apresentaram benefícios no desenvolvimento linguístico, sugeriram a hipótese de que o contato carnal e laço afetivo criado durante a amamentação, em comparação ao ato de dar mamadeira, poderia aumentar a interação verbal entre a mãe e o bebê, sendo também um possível fator

contribuinte par a estimulação dessa capacidade cognitiva infantil.

Bellando *et al*<sup>6</sup> avaliou, além da inteligência, outras habilidades como linguagem verbal, comunicação expressiva e compreensão auditiva. Em todos os quesitos, as crianças amamentadas obtiveram melhores resultados do que crianças em uso de fórmula infantil ou de leite de soja, embora os autores deixem claro no estudo que o uso de fórmula não traz prejuízos no desenvolvimento cognitivo e da linguagem.

No entanto, os autores desse estudo não conseguiram concluir se essas diferenças de parâmetros possuiriam relevância clínica no futuro<sup>6</sup>, diferentemente do que foi observado por Castro *et al*<sup>5</sup>, que confirmaram a permanência das consequências do benefício na idade adulta.

Ruiz *et al*<sup>10</sup> questiona se a inteligência das crianças é herdada dos pais, mas a maioria dos autores concorda que a genética não é o determinante principal da inteligência. Com isso, alcançam o veredito que o aleitamento materno realmente foi um dos responsáveis pelos melhores resultados de inteligência no teste dos cinco dígitos, o método utilizado por eles para quantificar essa função cognitiva. Revelam ainda que nenhuma das crianças alimentadas com leites artificiais conseguiram alcançar pontuações tão altas como o grupo de crianças amamentadas exclusivamente até os seis meses de idade.

Um outro ponto bastante discutido nos estudos foi a capacidade do leite materno de prevenir comorbidades neurológicas e psiquiátricas, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Ruiz *et al*<sup>10</sup> demonstrou que quanto maior a duração da amamentação, menor o risco de as crianças desenvolverem TDAH. Esse achado foi concordante com os dados encontrados nos estudos de Castro *et al*<sup>5</sup> Boucher *et al*<sup>8</sup> que revelaram que crianças amamentadas apresentaram menor índice dessa doença em comparação com crianças que nunca foram amamentadas.

Além da prevenção de TDAH, Boucher *et al*<sup>8</sup> avaliaram que a amamentação prolongada também protegeria contra o desenvolvimento de traços autistas, impedindo a deficiência de fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1). Essa deficiência é apontada hoje em dia como uma das possíveis causas para o aparecimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Porém, os autores revelaram que as associações encontradas durante o estudo foram fracas, necessitando de mais pesquisas para comprovar a relevância clínica desse dado.

## CONCLUSÃO

Foi permitido concluir que o leite materno, sobretudo se oferecido exclusivamente até os seis meses de idade, fornece diversos benefícios em relação ao desenvolvimento da capacidade cognitiva das crianças, aprimorando principalmente a performance intelectual. Além disso, a amamentação possui potencial para prevenir comorbidades neurológicas, como TDAH e TEA.

Ademais, são necessários mais estudos para tentar entender corretamente como o aleitamento materno promove o desenvolvimento cognitivo e cerebral, esclarecendo a principal dúvida dos diversos autores, se os fatores responsáveis por tal efeito são as substâncias presentes no leite materno, como os lipídios e micronutrientes, ou a troca de afeto entre mãe e bebê durante o ato de amamentar.

Não foi possível avaliar qual grupo de crianças, baseado na idade gestacional de nascimento, mais desfruta dos benefícios do leite materno, uma vez que a maioria dos estudos utilizou em sua pesquisa apenas crianças que nasceram a termo. O único estudo que utilizou crianças nascidas pré-termo não comparou com as nascidas a termo, não havendo, desse modo, um parâmetro para diferenciação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González H, Vinsentin SB. "Nutrientes y neurodesarrollo: lípidos: actualización." Archivos argentinos de pediatría 114 (2016).
2. Tubino P, Alves E. Anatomia funcional da criança: bases morfológicas para a prática pediátrica clínica e cirúrgica. Brasília: Editora Universidade de Brasília: Finatec; 2007
3. Toro-Ramos T, Méio MDBB, Morsch DS, Moreira MEL, Carmo MGT, Sichieri R, et al. "Preterm infant language development: a role for breast milk fatty acids." Journal of Human Growth and Development 23.3 (2013): 270-275.
4. Campos FA. Tratado de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria. 4a Ed. Editora Manole; 2017.
5. Castro RA, Glover V, Ehlert U, O'Connor TG. Breastfeeding, prenatal depression and children's IQ and behaviour: a test of a moderation model. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21(1): 62.
6. Bellando J, McCorkle G, Spray B, Sims CR, Badger TM, Casey PH, et al. "Developmental assessments during the first 5 years of life in infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula." Food science & nutrition 8.7 (2020): 3469-3478.
7. Girard LC, Doyle O, Tremblay RE. "Breastfeeding, cognitive and noncognitive development in early childhood: a population study." Pediatrics 139.4 (2017).
8. Boucher O, Julvez J, Guxens M, Arranz E, Ibarluzea J, Miguel MS, et al. "Association between breastfeeding duration and cognitive development, autistic traits and ADHD symptoms: a multicenter study in Spain." Pediatric research 81.3

- (2017): 434-442.
9. Andrade JS, Wilasco MIA, Dornelles CTL, Fries GR, Gama CS, Rosa AR "Níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro e citocinas e a duração da amamentação em crianças e adolescentes." *Clinical and biomedical research. Porto Alegre.* Vol. 34, n. 1,(2014), p. 53-59 (2014).
  10. Ruiz JMP, Ibabe MCI, Herreros JMP, León MTM, Folgoso CC. "Lactancia materna y desarrollo cognitivo: valoración de la respuesta a la interferencia mediante el" test de los 5 dígitos". *Nutrición hospitalaria* 29.4 (2014): 852-857.
  11. Kramer MS, Aboud F, Miranova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al. "Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial." *Archives of general psychiatry* 65.5 (2008): 578-584.
  12. Braham P, Valdés V. "Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamentar". *Revista chilena de pediatría* 88.1 (2017):07-14.
  13. Valenzuela, AB. "Importância nutricional dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (PUFA Ômega-3): o benefício da suplementação com estes ácidos graxos." Santiago, Chile (2005).
  14. Meldrum S, Simmer K. "Docosahexaenoic acid and neurodevelopmental outcomes of term infants." *Annals of Nutrition and Metabolism* 69.Suppl. 1 (2016): 22-28.
  15. González H, Vinsentin SB. "Micronutrientes and neurodevelopment: an update." *Archivos argentinos de pediatría* 114 (2016).

# FIBRILAÇÃO ATRIAL NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS

## ATRIAL FIBRILLATION IN THE POST-OPERATIVE PERIOD OF CARDIAC SURGERIES.

*Júlia B Concencio<sup>1</sup>; Ana Paula V dos S Esteves<sup>2</sup>*

1Discente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [juliaconcencio@hotmail.com](mailto:juliaconcencio@hotmail.com); 2Docente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [anapaulaesteves@me.ufrj.br](mailto:anapaulaesteves@me.ufrj.br)

### RESUMO

**Introdução:** A fibrilação atrial é a taquiarritmia crônica mais prevalente na população, principalmente nos indivíduos idosos, cardiopatas e/ou hipertensos. Tal arritmia corresponde a uma complicação frequente no pós-operatório de cirurgias cardíacas, em especial na cirurgia para correção de patologias valvares e coronarianas – revascularização, incidindo em 40-50% e 11-40% dos casos, respectivamente. A etiologia da fibrilação pós-operatória ainda não é muito bem estabelecida na literatura, porém seus fatores de risco e medidas de como pode ser evitada são bem definidos.

**Objetivos:** O objetivo principal deste trabalho é apresentar a incidência e mecanismos fisiopatológicos da fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgias cardíacas, além de enfatizar os fatores de risco e as complicações envolvidas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, sendo consultados artigos científicos selecionados no banco de dados do Lilacs, PubMed e Scielo. **Resultados:** Estudos avaliaram e buscaram formalizar um modelo para definir os pacientes mais susceptíveis à FAPO, avaliando a presença dos principais fatores de risco associados e através de estudos randomizados foi constatada a eficácia de fármacos antiarrítmicos – em especial, a amiodarona - e betabloqueadores como medidas profiláticas a serem instituídas. **Conclusões:** A fibrilação atrial pós-operatória é uma complicação corriqueira após cirurgias cardiovasculares e por isso o conhecimento dos seus fatores de risco garante melhor manejo e recuperação dos pacientes submetidos aos procedimentos. Além disso, a adoção de medidas profiláticas garante a redução da morbimortalidade.

**Descritores:** “Fibrilação Atrial”, “Cirurgia Torácica”, “Assistência Pós-Operatória”.

### ABSTRACT

**Introduction:** Atrial fibrillation is the most prevalent chronic tachyarrhythmia in the population, especially in elderly, cardiac and/or hypertensive individuals. Such

arrhythmia corresponds to a frequent complication in the postoperative period of cardiac surgeries, especially in surgery to correct valvular and coronary pathologies – revascularization, affecting 40-50% and 11-40% of cases, respectively. The etiology of postoperative fibrillation is not well established in the literature, but its risk factors and measures of how it can be avoided are well established. **Aims:** The main objective of this work is to present the incidence and pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation in the postoperative period of cardiac surgery, in addition to emphasizing the risk factors and complications involved. **Methods:** This is a bibliographic review of the literature, with scientific articles selected from the database of Lilacs, PubMed and Scielo being consulted. **Results:** Studies evaluated and sought to formalize a model to define the patients most susceptible to POAF, evaluating the presence of the main associated risk factors and through randomized studies, the efficacy of antiarrhythmic- in particular, amiodarone - and beta-blocker drugs was found as prophylactic measures to be instituted. **Conclusions:** Postoperative atrial fibrillation is a common complication after cardiovascular surgery and, therefore, knowledge of its risk factors ensures better management and recovery of patients to the procedures. In addition, a choice of prophylactic measures guarantees a reduction in morbidity and mortality.

**Keywords:** “Atrial Fibrillation”, “Thoracic Surgery”, “Postoperative Care”.

## INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a taquiarritmia supraventricular mais frequentemente encontrada na população. Essa arritmia decorre de uma desorganização nos impulsos elétricos do tecido cardíaco e estes, por sua vez, promovem uma sístole atrial ineficaz.<sup>1</sup> Estima-se que, atualmente, 0,5 a 1% da população seja acometida por essa arritmia, correspondendo, assim, a um problema de saúde pública que gera aumento no índice de mortalidade, complicações e maior consumo de recursos de saúde.<sup>2,3</sup>

A ocorrência dessa arritmia em pós-operatórios de cirurgias cardíacas é bastante comum, sendo denominada como fibrilação atrial pós-operatória (FAPO). Apresenta incidência entre 10 e 50% nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos cardíacos em geral. Em relação às cirurgias de revascularização, cerca de 30% dos pacientes são acometidos e em cirurgias valvares, 60%.<sup>4</sup> Devido à alta incidência dessa taquiarritmia, alguns estudos foram realizados de modo a estabelecer os fatores de risco mais comumente associados. Os principais são: idade avançada, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, doenças

cardiovasculares como hipertensão arterial, hipertrofia do ventrículo esquerdo, patologias valvares, histórico de FA e insuficiência cardíaca. Além destes, o uso de ventilação mecânica invasiva, a interrupção do uso de betabloqueadores e ocorrência de sepse tornam o paciente mais suscetível à FA.<sup>5</sup>

A patogênese da fibrilação atrial no pós-operatório (FAPO) decorre de diversos fatores ainda não muito bem determinados e tem sua maior incidência nos cinco primeiros dias após à cirurgia. Um dos principais mecanismos descritos está relacionado à intensa manipulação atrial que ocorre durante a implantação da circulação extracorpórea e correção de valvopatias. Outro fator de grande importância é a inflamação. A resposta inflamatória e sua consequente elevação de citocinas (cerca de seis horas após a manipulação miocárdica) geram respostas anormais no sistema de condução cardíaco, sucedendo impulsos heterogêneos pelas fibras e uma velocidade de condução diminuída. Essas alterações, então, facilitam o mecanismo de reentrada, o qual está intimamente ligado à fisiopatologia da fibrilação atrial.<sup>6</sup>

A FAPO, por estar relacionada ao prolongamento no tempo de internação do paciente, a um maior número de reinternações e aumento da morbimortalidade resulta em pior prognóstico para o paciente e elevação dos custos com manejo deste.<sup>5</sup> Dessa forma, estudos foram realizados de modo a avaliar possíveis medidas profiláticas e o tratamento dessa arritmia. Em relação à profilaxia, foi aventado o uso de magnésio, betabloqueadores, amiodarona, bloqueadores do canal de cálcio, estimulação elétrica cardíaca, dentre outros. Já em relação ao tratamento, os métodos de maior sucesso são administração de amiodarona, betabloqueadores e a cardioversão elétrica em alguns casos.<sup>7</sup>

## **OBJETIVO**

Objetivo Primário: Explorar na literatura a incidência e mecanismos da fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgias cardíacas.

Objetivo Secundário: Buscar nas bases de dados eletrônicos a definição de fibrilação atrial, sua epidemiologia, fisiopatologia, dando ênfase nos fatores de risco associados à fibrilação pós-operatória e suas complicações.

## **MÉTODOS**

O trabalho é uma revisão de literatura. Optou-se por este tipo de revisão por caracterizar-se em uma síntese rigorosa das pesquisas encontradas nas bases e



possibilitar descrever a eficácia da intervenção para o questionamento realizado; uma revisão abrangente; imparcial e reproduzível. Esta foi desenvolvida através da busca na literatura definida pelos descritores e operadores booleanos de cada base; elegibilidade dos estudos pela aplicação dos critérios de inclusão e exclusão; avaliação de cada publicação; coleta e síntese de dados; redação e publicação dos resultados.

Após a identificação dos elementos de pesquisa, foram definidos os termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Fibrilação Atrial”, “Cirurgia Torácica”, “Pós-operatório” e os sinônimos em inglês: “Atrial Fibrillation”, “Thoracic Surgery”, “Postoperative Care” e foram construídas as chaves e os cruzamentos de grupos de descritores e operadores da lógica booleana de cada base, resultando no máximo alcance de conteúdo nas bases de dados: SCIELO, PUBMED, LILACS e BVS mediante chaveamento dos termos com o operador “AND”.

A partir dos descritores mencionados, foram aplicados, nas plataformas de pesquisa os seguintes filtros: texto completo e gratuito; revisão sistemática; estudo realizado em humanos; últimos 15 anos (2006 - 2021); nos idiomas inglês e português. Assim, no PubMed a pesquisa resultou em 27 artigos e destes, 6 foram selecionados; na Scielo, 9 foram obtidos e 5 selecionados e na plataforma LILACS, 14 artigos foram encontrados, e destes, 4 foram escolhidos. A escolha baseou-se nos critérios de inclusão acima listados. Desta forma, foram selecionados 15 artigos.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão que norteariam a seleção da amostra ao relevar artigos científicos que abordassem o tema que é a fibrilação atrial após cirurgias cardíaca e os critérios de exclusão adotados foram para as pesquisas que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, e não uma pesquisa direta com seres humanos, não suscitou em riscos de qualquer natureza relacionado ao público alvo ou aos profissionais de saúde e dispensou a necessidade de aprovação de um comitê de ética em pesquisa.

## RESULTADOS

A amostra final foi composta por 15 artigos científicos, além dos principais protocolos vigentes sobre o tema, sendo que todos foram selecionados devido ao conteúdo que possuem e foram utilizados para a confecção do trabalho.

Devido ao grande número de tópicos a respeito do tema, o presente estudo

resultou de um grande esforço para a seleção das pesquisas que apresentassem dados condizentes e que fossem realmente relacionados com os objetivos do trabalho. Fatores de exclusão para a seleção dos artigos incluíram: estudos que tratassem de animais; estudos que não se incluísem na área de ciências da saúde; estudos que tratassem exclusivamente de diagnóstico e/ou epidemiologia da doença; e amostras com dados faltando.

ARTIGO	AUTORES	ANO	REVISTA	RESULTADOS
1) Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial	Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, e cols.	2009	Arquivos Brasileiros de Cardiologia.	A fibrilação atrial é uma taquiarritmia supraventricular que decorre de alterações na atividade atrial, impedindo o ritmo sinusal.
2) II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial.	Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al	2016	Arquivos Brasileiros de Cardiologia.	A FA acomete cerca de 0,5 a 1% da população. Sendo assim, corresponde a um problema de saúde pública.
3) Clinical Risk Factors for Postoperative Atrial Fibrillation among Patients after Cardiac Surgery.	Yamashita K, Hu N, Ranjan R, Selzman CH, Dossdall DJ.	2019	The Thoracic and cardiovascular surgeon.	Os principais fatores de risco associados a FAPO, de acordo com estudos, são: idade avançada e história de insuficiência cardíaca.
4) Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: who should receive chemoprophylaxis?	Geovanini GR, Alves RJ, Brito G de, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K.	2009	Arquivos brasileiros de cardiologia.	O pós-operatório de pacientes com FAPO pode ser marcado por maior tempo de internação e ocorrência de eventos tromboembólicos.
5) Risk index proposal to predict atrial fibrillation after cardiac surgery.	Silva RG da, Lima GG de, Guerra N, Bigolin AV, Petersen LC.	2010	Revista brasileira de cirurgia cardiovascular.	O período peri-operatório é de risco para o desenvolvimento de arritmias. Nesse momento, há a predisposição para a ação de radicais livres no tecido

				cardíaco, tornando-o propicio para a instalação da FA.
6) Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery.	Ferro CRC, Oliveira DC de, Nunes FP, Piegas LS.	2009	Arquivos brasileiros de cardiologia.	Atualmente, métodos profiláticos são conhecidos em relação à FAPO. Alguns deles são o uso de betabloqueadores, administração de magnésio e estimulação atrial.
7) Update on Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Brazilian journal of cardiovascular surgery	Ronsoni R de M, Souza AZM, Leiria TLL, Lima GG de.	2020	Brazilian journal of cardiovascular surgery.	Segundo estudos, o melhor método profilático, atualmente, consiste na prescrição de betabloqueadores. Estes são recomendados a todos os pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares.
8) Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score.	Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, et al.	2014	Journal of the American Heart Association	O estudo concluiu que os principais fatores de risco para a FAPO consistem em: DPOC, correção valvar, estado de emergência, insuficiência renal e cardíaca.
9) Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery.	Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al.	2016	The New England journal of medicine.	O estudo constatou a relevância da terapia anticoagulante. Essa é de grande importância devido a íntima relação entre a FA e os eventos tromboembólicos.
10) Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF.	Thorén E, Wernroth M-L, Christersson C, Grinnemo K-H, Jidéus L, Ståhle E	2020	Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society.	O estudo avaliou o impacto da FAPO na morbimortalidade dos pacientes. Ao final do estudo, observou-se que dos 7.145 pacientes avaliados cerca de 2.300 sofreram algum evento tromboembólico e 2456 pacientes faleceram.

11) Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft: clinical factors associated with in-hospital death.	Oliveira DC de, Ferro CR, Oliveira JB de, Prates GJ, Torres A, Egito EST do, et al.	2007	Arquivos brasileiros de cardiologia.	O estudo mostrou um aumento 3 vezes maior de FA a longo prazo em pacientes que desenvolveram FAPO.
12) Prevention of atrial fibrillation with moderate doses of amiodarone in the postoperative period of cardiac surgery is safe and effective in patients with high risk for developing this arrhythmia.	Alves RJ, Geovanini GR, Brito G de, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K.	2007	Arquivos brasileiros de cardiologia.	Estudos randomizados avaliaram a eficácia da amiodarona e foi observada redução no tempo de internação hospitalar, sendo considerada uma medida protetiva aos pacientes.
13) Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery.	Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SAM.	2006	European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.	As condutas terapêuticas com maior eficácia consistem em cardioversão elétrica, uso de betabloqueadores ou amiodarona.
14) Chronic and regular use of statin prevents atrial fibrillation in period after cardiac surgery.	Alves RJ, Campos RN, Nakiri K.	2010	Arquivos brasileiros de cardiologia.	Os principais mecanismos da FAPO: aumento da atividade simpática, presença de focos de reentrada e alterações morfofuncionais do tecido cardíaco.
15) Perioperative Beta-Blocker for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis.	Kim SH, Jang M-J, Hwang HY	2021	The Thoracic and cardiovascular surgeon.	Os principais guidelines aprovam e orientam sobre o uso de betabloqueador no período peri-operatório de cirurgias cardíacas como medida profilática.

## DISCUSSÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular na qual há uma total desordem na atividade elétrica atrial. Tal desregulação ocorre quando mudanças

eletrofisiológicas afetam o tecido atrial fazendo com que este não seja capaz de gerar contrações eficazes, impedindo, assim, a sístole atrial.<sup>1,2</sup>

A FA é a taquiarritmia supraventricular mais comum na prática. Apresenta uma prevalência de cerca de 0,5 a 1% da população, correspondendo, atualmente, a um importante problema de saúde no Brasil. Tal prevalência pode ser explicada pelos diversos fatores de risco associados, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitos, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, obesidade, fatores genéticos e histórico familiar de fibrilação atrial.<sup>2</sup>

Essa arritmia pode ser classificada de acordo com sua duração. Denomina-se “FA paroxística” aquela que é revertida de forma espontânea ou por meio de intervenção em até 7 dias; acima de 7 dias denomina-se “fibrilação atrial persistente”; os casos com duração superior a um ano são definidos como “fibrilação atrial persistente de longa duração” e a “fibrilação atrial permanente” corresponde àquelas cujas intervenções com objetivo de reversão não foram eficazes.<sup>2</sup>

Além disso, a fibrilação atrial é a complicação mais comum após cirurgias cardíacas, principalmente de revascularização e troca ou correção valvar, sendo essa denominada fibrilação atrial pós-operatória (FAPO).<sup>8</sup>

A FA tem sua incidência maior no segundo e terceiro dia pós-cirurgia cardiovascular. Dos pacientes acometidos, cerca de 60% foi submetido à cirurgia para correção de patologias valvares e 30% para revascularização.<sup>4</sup> Essa porcentagem pode subir para 50% naqueles submetidos à revascularização miocárdica associada à correção de patologia valvar.<sup>9</sup>

A ocorrência dessa arritmia gera prejuízos ao paciente, uma vez que prolonga seu tempo de internação em unidade intensiva e o torna mais propenso a eventos tromboembólicos, podendo resultar em desfechos graves e até mesmo fatais.<sup>4</sup>

A FAPO pode resultar em uma incidência aproximadamente 3 vezes maior de fibrilação a longo prazo, quando comparados a pacientes sem essa arritmia, como consequência, aumenta-se o risco para outras comorbidades, como insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico isquêmico e infarto agudo do miocárdio.<sup>10</sup> Além disso, a FAPO aumenta em duas vezes a probabilidade de evoluírem a óbito, a curto e longo prazo.<sup>11</sup>

Apesar da alta prevalência da FA pós-operatória, existe a possibilidade de retorno espontâneo do ritmo sinusal em cerca de seis a oito semanas, segundo estudos.

No entanto, grande parte dos pacientes necessita de cuidados intensivos e pode ter seu quadro agravado por infecções hospitalares e instabilidade hemodinâmica.<sup>12</sup>

Observou-se que o maior índice de óbitos hospitalares corresponde a pacientes com infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico prévio, revascularização cardíaca e insuficiência cardíaca esquerda. Sendo assim, concluiu-se a necessidade de serem avaliados os fatores de risco nos pacientes de modo a reduzir incidência de insuficiência renal e cardíaca, pneumonia, ventilação mecânica prolongada, dentre outras complicações e a instituição de profilaxia aos pacientes mais suscetíveis.<sup>11</sup>

Como mencionado, a fibrilação atrial é a complicação mais comum no pós-operatório de cirurgias cardíacas. Atualmente, alguns fatores de risco para tal arritmia já são conhecidos. Dentre os fatores intra-operatórios tem-se o tempo de clampeamento aórtico e utilização de circulação extracorpórea. Essas situações podem precipitar isquemia e processo inflamatório. Já no pós-operatório, os principais mecanismos envolvidos consistem em necessidade de ventilação mecânica por períodos prolongados, infecções, instabilidade hemodinâmica e uso de drogas vasoativas.<sup>6,8,11</sup>

Baseado nisso, autores aventaram a possibilidade de um método à beira-leito que permitisse uma previsão da probabilidade da ocorrência de tal arritmia. Dessa forma, o emprego errôneo da profilaxia farmacológica em pacientes que não necessitam da mesma seria evitado e com isso, redução de efeitos colaterais e de custos.<sup>8</sup>

Pacientes de três centros cardíacos da Europa (Bristol Heart Institute, Reino Unido; Varese University Hospital e Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Itália) foram selecionados para o estudo, todos eles haviam sido submetidos a cirurgias valvar e/ou de revascularização do miocárdio. Destes, foram excluídos aqueles que apresentavam arritmias supraventriculares prévias. Todos foram monitorados com eletrocardiograma durante a internação e os que apresentaram fibrilação pós-operatória foram tratados com amiodarona e nos pacientes sintomáticos ou com medicação antiarrítma ineficiente foi realizada a cardioversão elétrica.<sup>8</sup>

Como resultado, observou-se a ocorrência da FA nos dois primeiros dias após a cirurgia e a população afetada correspondia à população com idade mais avançada, predomínio no sexo masculino, com redução da fração de ejeção ventricular esquerda e taxa de filtração glomerular reduzida. E em relação ao uso de betabloqueadores, nesse estudo em questão, não houve redução no risco do desenvolvimento de FA.<sup>8</sup>

Então, com base nisso e em outros estudos, os fatores incluídos no escore FAPO

foram: DPOC, cirurgia valvar, estado de emergência, insuficiência renal avançada e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida. Concluindo-se que: aqueles com escore < 3 – pacientes de risco baixo – podem apresentar benefícios com a profilaxia realizada com o antiarrítmico amiodarona e estatina. Já os de alto risco – escore  $\geq 3$  – são os pacientes mais condizentes com a realização da prevenção com esses fármacos. E estes são fortes candidatos à uma vigilância mais duradoura após a cirurgia.<sup>8</sup>

A fisiopatologia da FAPO ainda não é bem estabelecida, acredita-se que alterações elétricas e fisiológicas em pacientes suscetíveis, a idade dos pacientes submetidos às cirurgias – geralmente com idade mais avançada – e o processo inflamatório sejam as bases fisiopatológicas.<sup>7</sup> Além destes, outros mecanismos descritos englobam: os efeitos gerados pela manipulação do tecido miocárdico durante a cirurgia, mudanças no sistema nervoso autonômico e a predisposição do tecido em desenvolver a fibrilação atrial.<sup>6</sup>

A fibrilação atrial, em resumo, resulta de uma atividade elétrica rápida em pontos do tecido cardíaco e que se mantém por mecanismo de reentrada. Essa atividade elétrica ocorre de forma irregular e em diferentes momentos no átrio e assim desencadeia contrações incoordenadas e um conseqüente ritmo cardíaco irregular.<sup>5</sup>

A atividade aumentada do sistema simpático, focos de reentrada, automaticidade cardíaca aumentada, variações na estrutura cardíaca e alterações histopatológicas, como tecido fibrótico constituem as bases fisiopatológicas da FA.<sup>5</sup> Outros fatores conhecidos são: distensão dos átrios por aumento de volume, mudança de temperatura das estruturas cardíacas durante o procedimento, trauma operatório, redução da oxigenação tecidual, efeitos de medicamentos vasoativos e distúrbios hidroeletrólíticos.<sup>14</sup>

O período pós-operatório de cirurgias cardiovasculares é delicado para o desenvolvimento dessa arritmia. Nesse momento, o paciente pode não estar protegido contra a ação de radicais livres do oxigênio e do ônus de cálcio que ocorre no tecido cardíaco após a reperfusão de áreas anteriormente afetadas por isquemia. Tais artifícios estão envolvidos na desregulação do ritmo cardíaco, ou seja, podem resultar em arritmias.<sup>5</sup>

É bem estabelecido na literatura que idade superior a 70 anos corresponde a um importante fator de risco. Tal situação é explicada devido à presença – na grande maioria dos pacientes – de hipertensão arterial sistêmica, modificação do tecido conjuntivo e



aumento de átrio e ventrículo esquerdo. Outra situação de risco descrita é o não uso e/ou suspensão de fármacos betabloqueadores no peri-operatório. Esses medicamentos atuam reduzindo a frequência cardíaca e, com a interrupção do mesmo, cria-se um ambiente propício para a desregulação do ritmo sinusal adequado. Em relação à cirurgia para correção de patologias valvares, foi determinado que devido à utilização de circulação extracorpórea e a técnica de pinçamento da artéria aorta, áreas do tecido cardíaco sofrem com um período de isquemia e, mesmo este sendo breve, pode facilitar a ocorrência da FA, tornando a cirurgia cardíaca por si só um fator de risco que merece destaque.<sup>5</sup>

A manipulação cardíaca, em especial durante realização de atriectomias, resulta em áreas isquêmicas no tecido e com isso, a condução atrial torna-se desorganizada gerando impulsos subsequentes arrítmicos. A maior concentração de citocinas inflamatórias é alcançada no segundo dia pós-operatório, aproximadamente. A elevação das interleucinas, fator de necrose tumoral e proteína C reativa resultam em alterações elétricas que provocam a desorganização do ritmo sinusal.<sup>6</sup>

Quanto ao sistema nervoso autônomo, o que se sabe atualmente ainda é um pouco abstrato. Após a intensa manipulação, pode ocorrer um desequilíbrio entre as respostas simpáticas e parassimpáticas e assim o tecido cardíaco torna-se sensível a arritmias. Estima-se que a predisposição para desenvolvimento da FA esteja relacionada com a propriedade elétrica passiva cardíaca, ou seja, a condução célula a célula. Estas ditam o ritmo sinusal e quando ocorre alguma perturbação biofísica, elas não conseguem ditar o ritmo regular devido velocidades de condução variadas no tecido cardíaco.<sup>6</sup>

Devido à alta incidência da FAPO e visando a adoção de medidas profiláticas adequadas, o diagnóstico dessa condição é de grande relevância. Em uma pesquisa realizada constatou-se que a identificação dos pacientes mais suscetíveis deve levar em conta, principalmente os seguintes fatores: idade avançada, aumento atrial esquerdo, patologia de valvas cardíacas, insuficiência ventricular esquerda, interrupção do uso de fármaco betabloqueador, cirurgia cardíaca anterior e distúrbio eletrolítico. A presença de pelo menos três dos fatores mencionados, significa alto risco para o desenvolvimento da fibrilação atrial pós-operatória, justificando a importância da profilaxia.<sup>4</sup>

Apesar de a maioria dos episódios de FAPO serem autolimitados e transitórios, guias e protocolos europeus e americanos, baseados em diversos estudos, orientam sobre a utilização de betabloqueador peri-operatório. Isso se deve ao fato de que tal

arritmia está associada, de forma considerável, a maiores taxas de morbidade e mortalidade decorrentes de acidente vascular encefálico, sangramentos devido a dificuldade de coagulação, insuficiência cardíaca e necessidade de ventilação mecânica prolongada.<sup>15</sup>

Quanto à profilaxia, os medicamentos comprovadamente eficazes são amiodarona e betabloqueadores. A amiodarona é um fármaco antiarrítmico que atua no bloqueio de canais de potássio de células cardíacas que ditam o ritmo cardíaco. É capaz de relaxar músculos lisos, reduzir a resistência vascular periférica e coronariana e reduzir a frequência cardíaca. Entretanto, ainda não há consenso em relação à sua dose ideal, assim, deve-se prescrever a menor dose possível para o efeito desejado de forma que não cause muitos efeitos adversos, sendo o principal deles a bradiarritmia. Por isso, alguns estudos concluem que essa droga deve ser reservada aos pacientes que apresentem contraindicação ao uso dos betabloqueadores.<sup>12,13</sup>

O uso de betabloqueadores é visto, atualmente, como o melhor método de profilaxia para FA e desde que não haja contraindicação, deve ser prescrito para todos os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Seu uso é recomendado no dia da cirurgia e novamente iniciado na manhã seguinte.<sup>6,13</sup> Em relação aos pacientes que previamente fazem uso deste fármaco, seu uso não deve ser descontinuado no peri-operatório, conferindo assim uma maior garantia de não desenvolvimento de FA. Além disso, a associação deste com magnésio, estatina e corticoesteroides pode ser benéfico para os pacientes com alto risco. Ademais, a estimulação biatrial apresenta resultados positivos, no entanto, sua aplicação em grande escala ainda é limitada.<sup>7</sup>

A eficácia da amiodarona foi avaliada em estudos randomizados. O estudo realizado adotou a administração da amiodarona apenas no primeiro dia de pós-operatório, sendo as doses de ataque e manutenção respectivamente, 600-900mg/dia via intravenosa e 400mg/dia via oral até completar sete dias de tratamento ou alta hospitalar, o que ocorresse primeiro. Então, observando os pacientes, foi evidente a redução no tempo de internação hospitalar e a proteção de 93% dos pacientes com fatores de risco para FA.<sup>12</sup>

Outra medida preventiva consiste na estimulação atrial artificial em um ritmo de 80 a 90 batimentos por minuto. Por meio dela é possível evitar eventos desencadeantes, a exemplo de extrassístoles atriais. Estudos mostraram que 17,7% dos pacientes submetidos à estimulação apresentaram FA, em contrapartida o grupo controle

apresentou resultado de 35,3%.<sup>6</sup>

A redução do magnésio plasmático pode desencadear alterações no ritmo, uma vez que altera o potencial de ação e repolarização do tecido cardíaco. Visto isso, seu uso está indicado após as cirurgias cardíacas como medida profilática.<sup>13</sup>

Uma vez instalada a FAPO, algumas condutas podem ser adotadas. Pacientes que apresentem instabilidade hemodinâmica devem ser submetidos à cardioversão elétrica e o uso de betabloqueadores é recomendado a todos de forma a proporcionar um ritmo cardíaco regular. Apesar da conversão da fibrilação atrial em ritmo sinusal, há uma preferência em utilizar a amiodarona endovenosa, devido seu benefício elevado e baixo índice de complicações.<sup>13</sup>

Além disso, o risco pós-operatório é alto para eventos tromboembólicos – AVE principalmente -, dessa forma, orienta-se a terapia anticoagulante com heparina ou anticoagulante via oral. Aos pacientes de risco elevado recomenda-se warfarina e aos de baixo, ácido acetilsalicílico. O primeiro grupo corresponde aos com idade superior a 65 anos, portadores de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes mellitus e/ou com histórico de acidente vascular encefálico/ acidente isquêmico transitório.<sup>6,13</sup>

A respeito da anticoagulação, um estudo seguiu o protocolo de realizar terapia anticoagulante por aproximadamente 45 dias nos pacientes com fibrilação atrial com duração superior a 48 horas e em caso de mais de um episódio de fibrilação.<sup>9</sup>

Com essa medida intervencionista, o número de pacientes acometidos por fenômenos tromboembólicos graves foi reduzido (2% menor), entretanto houve aumento dos eventos hemorrágicos nos que receberam tal terapia. Sendo assim, é necessário avaliar o benefício desse modelo terapêutico, de forma que seja adotado de forma segura.<sup>9</sup>

A relação entre os eventos tromboembólicos e a fibrilação atrial (FA) é bastante conhecida. O ritmo cardíaco irregular gerado pela FA resulta, dentre outras alterações, em estase sanguínea atrial, desregulação do fluxo de sangue e lesão ao epitélio vascular. Esses fatores, associados, tornam o ambiente propício para a formação de trombos.<sup>10</sup>

O estudo em questão objetivou avaliar, então, o impacto da fibrilação na mortalidade e morbidade dos pacientes a longo prazo. Para isso, os pacientes foram submetidos à realização de eletrocardiograma na admissão e no quarto dia após cirurgia. Posteriormente foram acompanhados desde a alta hospitalar até o último dia de estudo

(31 de dezembro de 2013). Foi definido como mortalidade geral o óbito por qualquer causa, já a por causa definida deveria ser relacionada a eventos tromboembólicos e/ou cardiovasculares.<sup>10</sup>

Como resultado, após um acompanhamento por 9,8 anos, observou-se que 30,6% (2.183 de 7.145) dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica haviam desenvolvido FAPO. Além disso, o estudo mostrou que mesmo após 10 anos da realização da cirurgia, a higidez do paciente estava ligada a presença ou não da FA.<sup>10</sup>

Quanto à morbidade, dos 7.145 em estudo, 1.752 pacientes apresentaram um tipo de evento isquêmico, 495, dois tipos de eventos e 94, três ou mais eventos. E em relação à mortalidade, ao final do estudo, 2.456 pacientes haviam falecido. Destes, 996 mortes decorreram de causas cardíacas e 218 cerebrovasculares. Além disso, observou-se uma taxa de mortalidade maior nos pacientes com FAPO, com uma diferença absoluta de 13,5%. Assim, constatou-se a íntima relação entre a presença de fibrilação atrial e o aumento da morbimortalidade nos pacientes acometidos por essa complicação.<sup>10</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A fibrilação atrial pós-operatória representa uma importante complicação em cirurgias cardiovasculares e está ligada a desfechos negativos aos pacientes. As principais consequências dessa complicação englobam eventos tromboembólicos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico e uma vez que estes podem gerar futuros empecilhos ao paciente é de suma importância adotar medidas de modo a prevenir a FAPO.

Com o avanço de estudos sobre o tema, a identificação dos grupos de maior risco tornou-se mais eficaz. Concluiu-se que os fatores de risco associados ao desenvolvimento da fibrilação atrial após procedimentos cirúrgicos cardíacos podem ser peri e intra-operatórios.

Os fatores pré-operatórios de maior destaque são: idade avançada (principalmente acima de 70 anos), doenças cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica, patologias valvares, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca), presença de fibrilação atrial prévia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e interrupção do uso de fármacos betabloqueadores. Quanto aos fatores no pós-operatório, a necessidade de ventilação mecânica, instabilidade hemodinâmica e consequente uso de drogas vasoativas parecem estar relacionados ao aumento da

incidência da FA. E, por fim, o tempo de clampeamento da artéria aorta e a utilização da circulação extracorpórea consistem nos principais motivos intra-operatórios desencadeantes da FAPO.

Como foi abordado no trabalho, o conhecimento dos fatores de risco é extremamente relevante para o melhor manejo desses pacientes e torna possível a adoção de medidas profiláticas adequadas. Estas, atualmente, constituem-se no emprego de fármacos antiarrítmicos, como amiodarona e o uso ou não descontinuação dos betabloqueadores de modo a garantir a manutenção do ritmo cardíaco sinusal nos pacientes mais sujeitos à FA. Dessa forma, garante-se um melhor pós-operatório do paciente e as chances de complicações a curto e longo prazo são significativamente reduzidas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol 2009;92(6 supl.1):1-39
2. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol 2016; 106(4Supl.2):1-22.
3. Yamashita K, Hu N, Ranjan R, Selzman CH, Dossdall DJ. Clinical Risk Factors for Postoperative Atrial Fibrillation among Patients after Cardiac Surgery. The Thoracic and cardiovascular surgeon [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Jun 1];67(2):107–16.
4. Geovanini GR, Alves RJ, Brito G de, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: who should receive chemoprophylaxis? Arquivos brasileiros de cardiologia [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Jun 1];92(4):326–30.
5. Silva RG da, Lima GG de, Guerra N, Bigolin AV, Petersen LC. Risk index proposal to predict atrial fibrillation after cardiac surgery. Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Jun 1];25(2):183–9
6. Ferro CRC, Oliveira DC de, Nunes FP, Piegas LS. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Arquivos brasileiros de cardiologia [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Jun 1];93(1):59–63.
7. Ronsoni R de M, Souza AZM, Leiria TLL, Lima GG de. Update on Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Brazilian journal of cardiovascular surgery [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jun 1];35(2):206–10.
8. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. Journal of the American Heart Association [Internet].

- 2014 Mar 24 [cited 2021 Jun 1];3(2):e000752.
9. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2021 Jun 1];374(20):1911–21.
  10. Thorén E, Wernroth M-L, Christersson C, Grinnemo K-H, Jidéus L, Ståhle E. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jun 1];109(10):1232–42.
  11. Oliveira DC de, Ferro CR, Oliveira JB de, Prates GJ, Torres A, Egito EST do, et al. Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft: clinical factors associated with in-hospital death. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2007 Jul [cited 2021 Jun 1];89(1):16–21.
  12. Alves RJ, Geovanini GR, Brito G de, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K. Prevention of atrial fibrillation with moderate doses of amiodarone in the postoperative period of cardiac surgery is safe and effective in patients with high risk for developing this arrhythmia. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2007 Jul [cited 2021 Jun 1];89(1):22–7.
  13. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SAM. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Jun 1];30(6):852–72.
  14. Alves RJ, Campos RN, Nakiri K. Chronic and regular use of statin prevents atrial fibrillation in period after cardiac surgery. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Jun 1];95(5):614–20.
  15. Kim SH, Jang M-J, Hwang HY. Perioperative Beta-Blocker for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Jun 1];69(2):133–40.



# BAIXO TEOR DE CARBOIDRATOS NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2

## LOW CARBOHYDRATE DIET ON TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Isabela T. C. Figueiredo<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina do UNIFESO. [itcfig@gmail.com](mailto:itcfig@gmail.com); <sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina do UNIFESO.

### RESUMO

**Introdução:** De acordo com dados recentes da Federação Internacional de Diabetes e da Organização Mundial da Saúde – OMS, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa um dos agravos de saúde mais importantes à nível global. A DM2 ocorre devido a uma perda progressiva da secreção pancreática de insulina, somado a um aumento de resistência a sua ação. O manejo da estratégia nutricional adotada pelo paciente diagnosticado com diabetes é um dos fatores mais importantes para sucesso do tratamento da doença. Numerosos artigos e publicações demonstraram que a adoção de uma estratégia nutricional reduzida em carboidratos (low carb) é capaz de melhorar a saúde metabólica destes pacientes além de promover outros efeitos metabólicos positivos. **Objetivo:** Este trabalho tem como objetivo edificar as vantagens do uso de uma dieta baixa em carboidratos como abordagem primária e essencial para o manejo e controle do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura. Foram utilizados apenas estudos onde as análises obtiveram resultados estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) e onde houvesse critérios de mensuração do desfecho. **Resultados:** A dieta pobre em carboidratos levou a redução dos valores de hemoglobina glicada, eliminação/redução de medicamentos hipoglicemiantes, redução no risco cardiovascular, melhora do perfil lipídico entre outros benefícios. **Conclusão:** O uso da dieta baixa em carboidratos reduz a glicemia destes pacientes de forma confiável e contínua, além de produzir outros efeitos metabólicos positivos. Trata-se de um tratamento de primeira linha para pacientes diabéticos, sendo atualmente um coadjuvante eficaz no tratamento e controle da doença.

**Descritores:** dieta com teor baixo em carboidratos diabetes; dietas diabetes; diabetes cetose; low carb low fat diabetes.

### ABSTRACT

**Introduction:** According to recent data from the International Diabetes Federation and the World Health Organization - WHO, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) represents one of the most important health problems globally. DM2 occurs due to a



progressive loss of pancreatic insulin secretion, added to an increase in resistance to its action. The management of the nutritional strategies adopted by the patient diagnosed with diabetes is one of the most important factors for the successful treatment of the disease. Numerous articles and publications have demonstrated that the adoption of a nutritional strategy low in carbohydrates (low carb) is able to improve the metabolic health of these patients besides promoting other positive metabolic effects. **Aims:** This paper aims to build on the advantages of using a low carbohydrate diet as a primary and essential approach to the management and control of Type 2 Diabetes Mellitus. **Methods:** This is a narrative review of literature. Only studies were used where the analyses obtained statistically significant results ( $p < 0.05$ ) and where there were criteria for measuring the outcome. **Results:** The low-carbohydrate diet led to reduced glycated hemoglobin values, elimination/reduction of hypoglycemic medications, reduction in cardiovascular risk, improved lipid profile among other benefits. **Conclusion:** The use of the low-carbohydrate diet reliably and continuously reduces glycemia in these patients, in addition to producing other positive metabolic effects. It is a first-line treatment for diabetic patients and is currently an effective adjuvant in the treatment and control of the disease.

**Keywords:** low-carb diabetes; diabetes diets; diabetes ketosis; low fat low carb diabetes.

## INTRODUÇÃO

De acordo com dados recentes da Federação Internacional de Diabetes e da Organização Mundial da Saúde – OMS, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa um dos agravos de saúde mais importantes à nível global. O número de pessoas diagnosticadas com a doença aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014 – um aumento preocupante de 290%.<sup>1</sup> A DM2 ocorre devido a uma perda progressiva da secreção pancreática de insulina, somado a um aumento de resistência a sua ação. É uma das principais causas de cegueira, falência renal, infarto agudo do miocárdio, derrame e amputação de membros na população mundial.<sup>1</sup>

O manejo da estratégia nutricional adotada pelo paciente diagnosticado com diabetes é um dos fatores mais importantes para sucesso do tratamento da doença. Atualmente, há uma grande incerteza sobre qual seria a estratégia nutricional que melhor otimizaria o tratamento destes pacientes.<sup>2</sup> Utilizar-se repetidamente de uma mesma estratégia nutricional para o tratamento destes pacientes mostrou-se ineficiente, pois o

espectro de pessoas afetadas pela doença e suas devidas particularidades é extremamente abrangente.<sup>3</sup>

Numerosos artigos e publicações demonstraram que a adoção de uma estratégia nutricional baixa em carboidratos (low carb) é capaz de não apenas melhorar a saúde metabólica de pacientes com DM2, como também promover outros efeitos colaterais positivos, como perda de peso, melhora nos níveis de HDL, redução nos níveis de LDL e triglicerídeos, além de reduzir e até mesmo eliminar, em alguns casos, a necessidade de uso de medicações para controle do Diabetes Mellitus.<sup>2</sup> A estratégia de reduzir a ingestão de carboidratos visando o controle do DM2 era utilizada antes da descoberta da insulina; após o advento da droga, esta última se tornou a terapia preferencial para o manejo da doença. Apesar do conhecimento deste fato e de numerosas evidências apontando a efetividade e baixo risco no uso da estratégia low carb, esta permanece como uma opção pouco adotada no manejo inicial ou assistencial da doença.<sup>4</sup>

#### **Mecanismo metabólico da dieta com teor baixo em carboidratos**

As dietas de baixo teor em carboidratos são eficazes principalmente pelo fato de que a redução do estímulo dos picos de insulina (hormônio responsável por iniciar e manter um estado anabólico e armazenador de gordura) melhora a sensibilidade dos pacientes à ação da glicose, a função metabólica do paciente de forma geral, além de induz perda de peso.<sup>5</sup>

A ingestão de proteína também induz a liberação de insulina. No entanto, a proteína é um macronutriente que estimula a secreção de insulina de forma muito menos potente que o carboidrato. Isto, por si só, demonstra como as dietas baixas em carboidratos ajudam a preservar as células  $\beta$  pancreáticas, aumentando a sensibilidade destas à insulina e diminuindo a carga deste hormônio secretada por refeição.<sup>6</sup>

Não existe consenso sobre a quantidade de carboidratos necessária para manutenção da saúde em humanos. Embora a ingestão recomendada de carboidratos para adultos sem diabetes na tradicional pirâmide alimentar seja de aproximadamente 130 g/dia, visando atingir a necessidade de glicose para um bom funcionamento metabólico cerebral, esta necessidade energética pode ser completamente substituída por outros processos metabólicos fisiológicos de nosso organismo, que incluem glicogenólise, gliconeogênese e/ou cetogênese.<sup>3</sup>

A cetogênese ou cetose nutricional, atingida em dietas prolongadas onde há

muito baixa ingestão de carboidratos (20 a 50g/dia) é um excelente indicador de como é viável uma mudança de um padrão de dependência da glicose como fonte de energia primária para um padrão de uso de outras alternativas, como ácidos graxos e corpos cetônicos.<sup>2</sup>

Esta revisão busca introduzir uma consciência coletiva sobre as numerosas vantagens do uso da estratégia nutricional baixa em carboidratos (dieta low carb) como opção de tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, assim como solidificar a estratégia como uma alternativa eficaz, extremamente viável e de baixo custo, devendo assim ser prioritariamente considerada pelos diversos profissionais de saúde que prescrevem planos terapêuticos para pacientes diagnosticados com esta patologia.

## OBJETIVOS

**Primário:** edificar as vantagens do uso de uma dieta baixa em carboidratos como abordagem primária e essencial para o manejo e controle do Diabetes Mellitus Tipo 2.

**Secundário:** elencar as melhorias metabólicas e da saúde de uma forma geral atingidas pelos pacientes que se utilizam desta dieta.

## MÉTODOS

### Seleção dos artigos

Foram pesquisados artigos pelos descritores “low-carb diabetes”; “diabetes diets”; “diabetes ketosis”; “low fat low carb diabetes” nas plataformas LILACS, GOOGLE SCHOLAR, PUBMED e SCIELO. Usou-se como filtro de seleção os anos de publicação, sendo procurados apenas artigos entre os anos de 2011 e 2021, no idioma inglês. Durante essas buscas, foram encontrados um total de 5.620 artigos, os quais foram filtrados através da leitura do título e resumo, sendo escolhidos 32 artigos para leitura integral. No entanto, alguns artigos eram inconclusivos ou repetitivos e por isso foram descartados. Finalmente, foram utilizados 15 artigos para a elaboração deste trabalho.

### Crerios de inclusão e exclusão

Foram inclusos nesta revisão artigos onde havia uma comparação entre duas ou mais abordagens dietéticas, sendo uma delas necessariamente uma estratégia nutricional baixa em carboidratos. Em alguns casos, foi utilizado dieta versus grupo controle. Também foi verificado se havia parâmetros definidos para mensuração dos resultados obtidos com as diferentes estratégias, como por exemplo a mensuração dos

valores laboratoriais de hemoglobina glicada (Hb1Ac). Foram utilizados apenas estudos onde as análises obtiveram resultados estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

Síntese das dietas utilizadas nos estudos

Dieta moderada/alta em carboidratos: 25 a 45% das kcal diárias totais ingeridas pelo paciente provenientes de carboidratos; 10 a 20% de ingestão de proteínas.<sup>7</sup>

Dieta baixa em carboidratos: 25% das kcal diárias totais ingeridas pelo paciente provenientes de carboidratos; alto consumo de proteína animal e/ou vegetal, algumas vezes associado à alta ingestão de gorduras (Dieta Low-Carb).<sup>7</sup>

Dieta muito baixa em carboidratos (cetogênica): <10% do consumo total de kcal ou 20 a 50g de carboidratos/dia.<sup>8</sup>

Dieta Baixa em Gorduras/Tradicional: do total de kcal diárias ingeridas pelo paciente, 10 a 15% são provenientes de proteínas; 30% de gorduras; alta ingestão de cereais e grãos (carboidratos).<sup>6</sup>

Dieta Mediterrânea: prioriza o consumo de frutas, vegetais, azeite, legumes, cereais, peixe e consumo moderado de vinho tinto durante as refeições.<sup>6</sup>

Dieta Vegetariana: dieta sem carne, peixe ou qualquer produto animal.<sup>5</sup>

Dieta de Baixo índice glicêmico: cereais, verduras, hortaliças e carboidratos ricos em fibras.<sup>5</sup>

Dieta Alta em Proteínas: 20% de ingestão das kcal diárias totais ingeridas pelo paciente provenientes de proteínas; alta ingestão de proteína animal e/ou vegetal; 35% das kcal diárias totais ingeridas provenientes de gordura.<sup>5</sup>

Dieta Paleolítica: 19 a 35% composta por proteínas, 22 a 40% de carboidratos e 28 a 47% de gorduras.<sup>6</sup>

Dieta do grupo “Controle”: sem intervenção ou mínima intervenção.<sup>9</sup>

## **CRITÉRIOS DE MENSURAÇÃO DO DESFECHO**

A hiperglicemia é a característica mais marcante do Diabetes Mellitus tipo 2, podendo ser verificada através de exames como “glicemia em jejum”, “teste oral de intolerância à glicose” e “Hemoglobina Glicada (HbA1c)”. Para fins de acompanhamento da eficácia do tratamento da doença, utiliza-se comumente a HbA1c, por ser um produto direto da glicação da glicose. A restrição dietética de carboidratos tem o maior efeito na diminuição dos níveis de glicose no sangue.<sup>4</sup> Portanto, o critério considerado de maior relevância foi a medida da hemoglobina glicada (HbA1c). Outros parâmetros secundários também foram observados e documentados para explanação do sucesso das medidas

dietéticas, como valores séricos de LDL, HDL, triglicerídeos, glicemia em jejum, perda de peso, redução do apetite, diminuição de substâncias pró-inflamatórias (proteína C reativa e outros marcadores de inflamação) e redução ou eliminação do uso de medicamentos e/ou das unidades de insulina no tratamento da doença. A análise dos resultados se deu através de comparação de exames laboratoriais e de medidas ponderais dos pacientes pré e pós-intervenção (dieta).

## RESULTADOS

### REDUÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA

Em um dos estudos, a HbA1c não se modificou de forma clinicamente significativa no grupo realizando a “Dieta Baixa em Gorduras/Tradicional” (DT)”, mas diminuiu consideravelmente no grupo que adotou a Dieta Low-Carb (LC). Neste estudo, 56% (n= 9) dos participantes do Grupo LC apresentaram uma queda clinicamente significativa (0,5% ou mais) da HbA1c, enquanto apenas 22% (n=4) dos participantes do grupo DT apresentaram uma queda similar.<sup>2</sup> Em outro estudo, a redução média da HbA1c obtida no grupo LC foi de 1,5%, enquanto para o grupo DT foi de apenas 0,5%.<sup>10</sup>

No estudo onde houve maior amostragem de pacientes/dietas, todas as abordagens dietéticas mencionadas anteriormente (dieta moderada/alta em carboidratos, dieta baixa em carboidratos, dieta muito baixa em carboidratos (cetogênica), dieta baixa em gorduras/tradicional, dieta Mediterrânea, dieta vegetariana, dieta de baixo índice glicêmico, dieta alta em proteínas, dieta paleolítica) foram mais eficazes na redução da Hemoglobina Glicada (HbA1c) e da glicose em jejum em comparação com a dieta do grupo controle. Porém, a dieta Low-Carb foi a estratégia alimentar onde mais frequentemente se obteve como desfecho a redução clinicamente significativa da HbA1c. Apesar de tanto a HbA1c como a glicemia em jejum serem considerados ferramentas clínicas para a avaliação do controle da glicemia do paciente, a glicemia em jejum determina com precisão apenas as flutuações de curto prazo que podem ocorrer na glicemia durante o dia.<sup>9</sup>

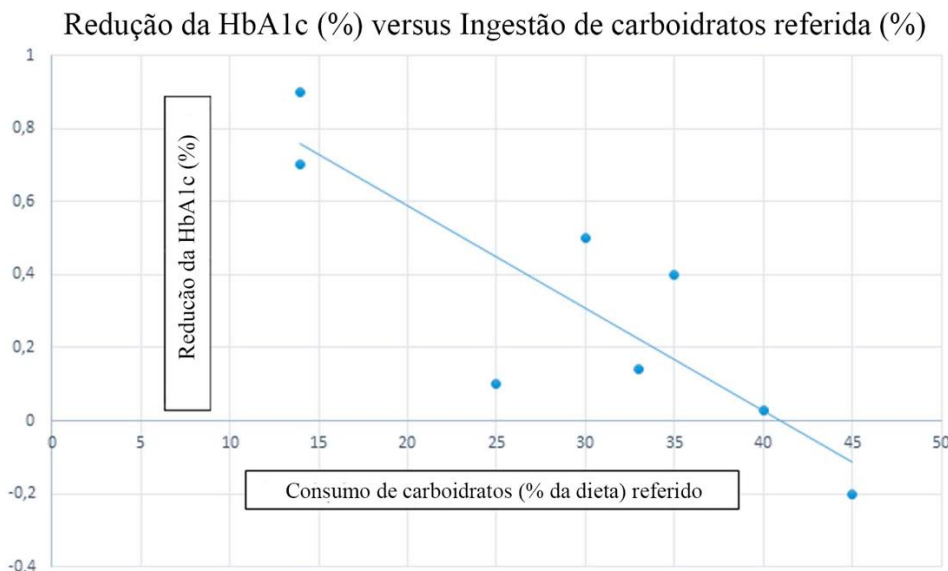
**Figura 1:** Comparativo de desfechos das diversas dietas abordadas em relação à redução da HbA1c e da Glicemia em Jejum.

Hemoglobina Glicada - HbA1c (%)								
Low Carb [84%, 58%]	-0.03 (-0.33, 0.27)	0.05 (-0.65, 0.75)	-0.15 (-0.51, 0.21)	-0.19 (-0.45, 0.07)	-0.23 (-0.50, 0.04)	-0.33 (-0.61, -0.05)	-0.35 (-0.56, -0.14)	-0.82 (-1.11, -0.53)
0.38 (-0.32, 1.08)	Mediterrânea [80%, 88%]	0.08 (-0.62, 0.78)	-0.12 (-0.48, 0.24)	-0.16 (-0.43, 0.11)	-0.20 (-0.49, 0.09)	-0.30 (-0.59, -0.01)	-0.32 (-0.53, -0.11)	-0.79 (-1.07, -0.52)
0.26 (-1.12, 1.65)	-0.11 (-1.43, 1.21)	Paleolítica [76%, 71%]	-0.20 (-0.93, 0.52)	-0.24 (-0.93, 0.44)	-0.28 (-0.98, 0.41)	-0.38 (-1.07, 0.31)	-0.40 (-1.07, 0.27)	-0.87 (-1.56, -0.18)
0.06 (-0.81, 0.92)	-0.32 (-1.09, 0.45)	-0.21 (-1.62, 1.20)	Vegetariana [60%, 63%]	-0.04 (-0.37, 0.28)	-0.08 (-0.43, 0.27)	-0.18 (-0.52, 0.16)	-0.20 (-0.49, 0.09)	-0.67 (-1.01, -0.33)
-0.21 (-0.84, 0.43)	-0.59 (-1.13, -0.04)	-0.47 (-1.78, 0.83)	-0.27 (-1.00, 0.47)	Baixo IG [54%, 37%]	-0.04 (-0.28, 0.20)	-0.14 (-0.38, 0.11)	-0.16 (-0.31, 0.00)	-0.63 (-0.88, -0.38)
-0.03 (-0.68, 0.62)	-0.41 (-0.96, 0.14)	-0.30 (-1.60, 1.01)	-0.09 (-0.82, 0.64)	0.18 (-0.30, 0.66)	Carb. Moderado [46%, 57%]	-0.10 (-0.37, 0.17)	-0.12 (-0.31, 0.08)	-0.59 (-0.85, -0.32)
-0.16 (-0.88, 0.57)	-0.53 (-1.14, 0.07)	-0.42 (-1.75, 0.91)	-0.21 (-0.99, 0.56)	0.05 (-0.51, 0.61)	-0.13 (-0.69, 0.44)	Alta Prot. [29%, 44%]	-0.02 (-0.21, 0.17)	-0.49 (-0.76, -0.22)
-0.24 (-0.82, 0.35)	-0.61 (-1.03, -0.20)	-0.50 (-1.75, 0.75)	-0.29 (-0.93, 0.35)	-0.03 (-0.38, 0.31)	-0.20 (-0.56, 0.15)	-0.08 (-0.52, 0.36)	Baixa em Gord. [22%, 32%]	-0.47 (-0.66, -0.28)
-1.23 (-1.91, -0.55)	-1.61 (-2.16, -1.06)	-1.50 (-2.80, -0.19)	-1.29 (-2.02, -0.55)	-1.02 (-1.52, -0.52)	-1.20 (-1.69, -0.71)	-1.07 (-1.64, -0.51)	-1.00 (-1.36, -0.63)	Controle [0%, 0%]
Glicose em Jejum (mmol/l)								

A dieta Low-Carb possui a maior pontuação no desfecho “redução da Hb1AC” (84% de efetividade), seguido pela dieta Mediterrânea (80%), e a dieta Paleolítica (76%). Nesta tabela também é possível realizar um comparativo dos valores de redução obtidas entre as diversas dietas e as respectivas diferenças médias entre si. Todas as abordagens dietéticas foram analisadas com intervalo de confiança de 95% (p < 0,05). Localize no retângulo de cruzamento entre a coluna e a linha os valores comparativos entre duas dietas.

Fonte: Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Figura modificada e adaptada (tradução livre).<sup>9</sup>

**Figura 2:** Efeitos da dieta baixa em carboidratos em comparação com uma dieta rica em carboidratos sobre diminuição dos valores de HbA1c (%) versus a ingestão de carboidratos referida pelos pacientes (%).



Fonte: Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, et al Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes.<sup>11</sup>



## REDUÇÃO OU ELIMINAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS

Pacientes com diabetes tipo 2 que adotam dietas restritas em carboidratos alcançam uma redução e, muitas vezes, a eliminação completa do uso de medicamentos para controle do DM2. Em ambos os casos, a restrição de carboidratos reduz também o número e a gravidade dos episódios hiperglicêmicos. A redução da necessidade de medicação, concomitante a redução do surgimento de outros sintomas hiperglicêmicos (poliúria, polidipsia, polifagia) é considerada também um importante sinal de eficácia do ponto de vista terapêutico.<sup>4</sup>

Em um dos estudos, 75,9% (n= 22) dos pacientes do grupo que adotou a “Dieta com Teor Baixo em Gorduras/Tradicional” (DT) estavam utilizando medicamentos hipoglicemiantes ao início da dieta, enquanto 95,2% (n= 20) dos pacientes do grupo Dieta Low-Carb (LC) estavam utilizando medicamentos hipoglicemiantes. Ao final do estudo, 95,2% (n= 20) dos participantes do grupo LC tiveram uma eliminação ou redução da necessidade de medicação, comparado a 62,1% (n= 18) dos participantes do grupo DT. Cinco pacientes (4 do grupo LC e 1 do grupo DT) que estavam tomando mais de 20 unidades de insulina diariamente não estavam mais necessitando utilizar insulina ao final do estudo.<sup>10</sup> Em outro estudo foi observado que o grupo LC teve 44% (n= 7) dos pacientes interrompendo o uso de um ou mais medicamentos orais para diabetes, em comparação à apenas 11% (n= 2) dos pacientes do grupo DT.<sup>2</sup>

Embora os estudos citados tenham utilizado um número baixo de participantes, houve uma redução da Hemoglobina Glicada (HbA1c) com o uso de uma estratégia dietética Low-Carb e tendência a ser igual ou maior do que a redução esperada apenas com o uso isolado do tratamento medicamentoso tradicional para Diabetes Mellitus Tipo 2.<sup>3</sup>

## REMISSÃO DO PRÉ-DIABETES

As mudanças do estilo de vida (adoção de dieta e prática de exercícios físicos) reduzem isoladamente o risco de desenvolver diabetes em 58% em pacientes pré-diabéticos, enquanto uma tradicional intervenção terapêutica (uso precoce de Metformina) reduz o risco em apenas 32%. 100% (n= 12) dos pacientes diagnosticados com pré-diabetes atingiram remissão do diagnóstico apenas utilizando-se de Dieta Low Carb, enquanto no grupo que realizou uma Dieta Baixa em Gorduras/Tradicional houve uma remissão do pré-diabetes de apenas 33% dos pacientes.<sup>6</sup>



## PERDA PONDERAL

Um grande número de pesquisas evidencia que abordagens que utilizam baixo teor de carboidratos induzem uma rápida perda de peso. A perda de peso inicial é devida, em parte, à perda de água. Mas logo após inicia-se a perda de gordura.<sup>5</sup>

Embora muitos fatores influenciem a dinâmica das células de gordura, a insulina exerce um controle anabólico dominante. A insulina diminui a concentração circulante de todos os principais produtos metabólicos, estimulando o aumento da liberação de glicose nos tecidos, o que suprime a liberação e queima de ácidos graxos do tecido adiposo. Isto promove, por fim, deposição de gordura e glicogênio no fígado e tecidos, exacerbação da fome e redução do gasto de energia (calórico) diário.<sup>12</sup>

As dietas que fornecem entre 35% a 41% da ingestão calórica diária em carboidratos foram associadas a uma perda de peso, em média, 1,7 kg maior do que as dietas que possuem uma porcentagem maior de kcal provenientes de carboidratos.<sup>4</sup> É interessante ressaltar que o grupo que realizou a Dieta Baixa em Gorduras/Tradicional (DT) relatou consumir menos kcal do que o grupo LC, porém ainda assim alcançaram uma menor perda de peso.<sup>10</sup>

Dois mecanismos principais foram propostos para explicar como as dietas LC produzem perda de peso, apesar do aumento do consumo de alimentos 'gordurosos' e de alto teor calórico:<sup>5</sup>

1. Maior saciedade promovida pelos lipídios e proteínas, permitindo um menor consumo de alimentos, sem que haja fome;<sup>8</sup>
2. Vantagem metabólica específica das proteínas (aumento do efeito termogênico, melhor utilização das proteínas na gliconeogênese, aumento da queima calórica através de corpos cetônicos e aumento da oxidação de gorduras para serem utilizadas como fonte energética).<sup>8</sup>

## **Redução do risco cardiovascular (complicações microvasculares e macrovasculares)**

O melhor preditor de complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia) e macrovasculares (infarto agudo de miocárdio e acidente vascular encefálico) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 é o controle glicêmico mensurado pela hemoglobina glicada (HbA1c). Há uma correlação direta do aumento da HbA1c e um correspondente aumento nos desfechos fatais e não fatais do infarto agudo do miocárdio (IAM). A cada 1% de redução na HbA1c atinge-se uma diminuição de 14% de

chance de o paciente ser acometido por uma complicação macrovascular (como um IAM, por exemplo). Para os desfechos microvasculares, há uma diminuição de 37% do risco para cada 1% de redução obtida da HbA1c. Conforme ilustrado anteriormente, uma dieta baixa em carboidratos é a estratégia nutricional com resultado mais expressivo na redução dos valores da hemoglobina glicada.<sup>4</sup>

Uma preocupação comum expressada por médicos -especialmente cardiologistas- é que o aumento na ingestão de gorduras, que ocorre naturalmente numa Dieta Low-Carb (LC) poderia aumentar o risco de desenvolvimento futuro de doenças cardiovasculares. No entanto, são numerosas as evidências indicando que as dietas LC produzem mudanças favoráveis no perfil lipídico e nos marcadores de risco cardiovascular (RCV), de forma muito mais relevante que dietas baixa em gorduras/tradicional (DT).<sup>8</sup>

Existe uma vasta literatura médica tentando indicar que exista relação entre a quantidade de lipídeos (gorduras) ingeridos através da dieta do paciente e um aumento do risco cardiovascular. Porém, nenhum desses estudos conseguiu apresentar dados estatísticos que suportassem a hipótese de que realmente exista essa relação entre dieta e aumento de risco cardiovascular.<sup>4</sup> Em verdade, um robusto estudo prospectivo sobre nutrição (Prospective Urban Rural Epidemiology - PURE), envolvendo mais de 135.000 participantes em todo o mundo, encontrou uma relação de maior mortalidade cardiovascular nos grupos de pacientes onde houve maior ingestão de carboidratos, e uma menor mortalidade associada à maior ingestão de gorduras.<sup>5</sup>

### **Melhora do perfil lipídico**

De todas as intervenções dietéticas apresentadas, nenhuma aumenta as concentrações de HDL tão eficazmente quanto a dieta Low Carb (LC), mostrando em todos os estudos analisados um efeito superior ao de dietas baixa em gorduras/tradicional (DT).<sup>8</sup>

A incorporação proporcional de mais gordura na dieta é um fator comum no que tange à redução dos carboidratos dietéticos. Trata-se de um efeito esperado numa dieta pobre em carboidratos.<sup>10</sup> Comumente, o colesterol total e/ou LDL são os marcadores lipídicos preferencialmente utilizados na avaliação do risco cardiovascular, embora não se tratem de bons preditores para este fim.<sup>5</sup> No entanto, há evidências demonstrando existir uma correlação inversa entre os valores de colesterol HDL e o risco de doenças coronarianas, sendo o HDL um marcador chave na previsão do risco cardiovascular

futuro.<sup>7</sup> Quanto mais elevado o valor plasmático de HDL, menor o risco de doenças cardiovasculares. A restrição dietética de carboidratos foi considerada o método mais eficaz para reduzir os níveis de triglicerídeos e aumentar os níveis de HDL plasmáticos. A dieta Low-Carb (LC) foi capaz de aumentar 1,7 mg/dL nos níveis de HDL, enquanto houve uma diminuição de 0,2 mg/dL dos valores de HDL nos pacientes que adotaram a dieta baixa em gorduras/tradicional (DT).<sup>4</sup>

Durante os primeiros 14 anos do estudo Framingham (um estudo robusto que buscava avaliar o impacto dos níveis de colesterol exógeno/lipídeos provenientes da dieta) no risco de morte cardiovascular, constatou-se que para cada 1 mg/dL de queda anual nos níveis de colesterol houve um aumento de 14% na incidência de morte cardiovascular, além de um aumento de 11% na mortalidade de forma geral. Apesar da dieta LC ter um teor relativamente alto de gordura (aumentando de 38% para 58% das calorias totais diárias ingeridas provenientes de gordura, em comparação com a uma redução dessa ingestão de 39% para 35% numa dieta DT), não foram observadas elevações significativas do LDL (lipídeo responsável por complicações micro e macrovasculares em pacientes diabéticos) nos pacientes que adotaram a dieta LC. Estes resultados sugerem que pacientes diabéticos submetidos a uma dieta baixa em carboidratos se beneficiam dos efeitos metabólicos da dieta LC sobre o perfil lipídico.<sup>4</sup>

Apesar do alto nível de segurança na ingestão de certos lipídeos dietéticos, é importante instruir os pacientes sobre outros tipos de gorduras presentes nos alimentos que compõe a dieta, mas que podem ser danosos para a saúde. As gorduras trans provenientes de alimentos onde estas naturalmente ocorrem, como proteínas de origem animal e nos produtos lácteos, não precisam ser eliminadas da dieta pois estão presentes em quantidades muito pequenas, não representando um impacto negativo para a saúde dos pacientes. Porém deve-se estimular um consumo mínimo destas gorduras cujas fontes sejam não-naturais.<sup>3</sup>

## **MELHORA DA FUNÇÃO RENAL**

Com uma ingestão potencialmente maior de proteína em dietas com baixo teor de carboidratos, alguns médicos expressam preocupações sobre a função renal destes pacientes. De forma geral, não há dados que associem alta carga proteica à piora de função renal em pacientes diabéticos com rins normais.<sup>5</sup>

Os níveis creatinina sérica e a Taxa de Filtração Glomerular, dois importantes marcadores de função renal, não mudaram significativamente durante todo o período

que os pacientes foram submetidos à dieta Low Carb. A única alteração observada foi uma redução de 33 a 36% nos valores do exame de “Proteína de urina 24 horas”, mas este dado isolado não possui qualquer relevância clínica ou prognóstica em pacientes diabéticos sem doença renal instalada.<sup>10</sup>

## **REDUÇÃO DO APETITE**

A supressão da fome e indução de maior saciedade têm sido observados em pacientes que realizam dietas baixas em carboidratos. O efeito termogênico da alimentação também aumenta com a ingestão elevada de proteínas.<sup>11</sup> Alguns dos mecanismos da redução de apetite associado às dietas de baixo carboidratos envolvem o aumento da secreção de hormônios de saciedade (GIP, GLP-1), a redução da secreção de hormônios orexígenos (grelina), o aumento do efeito térmico dos alimentos e alterações específicas induzidas por proteínas no processo de gliconeogênese, que produzem melhoras na homeostase da glicose.<sup>13</sup>

O baixo índice glicêmico (IG) dos alimentos ricos em proteínas também tem sido observado como um fator de manutenção prolongada da saciedade. Uma refeição com índice glicêmico (IG) elevado induz à hiperglicemia seguida, algumas horas depois, pela hipoglicemia, que origina a sensação de retorno precoce da fome.<sup>6</sup>

## **OTIMIZAÇÃO DE MARCADOS INFLAMATÓRIOS E MELHORA DA IMUNIDADE**

Estudos demonstram que a hiperglicemia, presente no diabetes tipo 2, está associada a um aumento de marcadores inflamatórios. A hiperglicemia pode promover ativação de leucócitos, de células T e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), sendo estes potentes fatores pró-inflamatórios. A adoção de uma dieta Low Carb foi capaz de induzir uma redução significativamente maior na produção de ROS e de outros marcadores de inflamação em indivíduos diabéticos, algo que não ocorreu nos pacientes que adotaram outros tipos de dietas como estratégia de manejo do DM2.<sup>6</sup>

## **INCREMENTO DA SAÚDE MENTAL E DO BEM-ESTAR GERAL**

Os pacientes que adotaram estratégias alimentares baixas em carboidratos relataram uma redução significativa dos desejos impulsivos por doces, do humor negativo, da irritabilidade, da alimentação impulsiva de cunho emocional (comer por sentir-se triste, por exemplo) e na percepção de sofrimento por possuir o diagnóstico de diabetes. É possível que esta maior estabilidade de humor alcançada seja devido às menores variações diárias de glicemia que ocorrem em pacientes que adotam a dieta

Low Carb, visto que oscilações bruscas nos níveis de glicose sanguínea têm sido relacionadas a alterações de humor.<sup>2</sup>

## DISCUSSÃO

Para uma boa aderência dos pacientes à estratégia nutricional baixa em carboidratos utiliza-se uma tática, dividida em etapas. Inicialmente, é realizado um aconselhamento dos pacientes a fim de que estes tenham compreensão do que são os macronutrientes básicos (carboidratos, proteínas e lipídios) e sua relação com os alimentos do dia a dia. Esta compreensão da composição macronutricional dos alimentos é uma parte crítica da adoção à dieta e da permanência dos pacientes no plano alimentar.<sup>5</sup>

Em seguida, deve-se limitar a adição de açúcar (sacarose) às bebidas e alimentos, e consumo de carboidratos refinados, visando alcançar um nível moderado de ingestão diária de carboidratos (< 45% de carboidratos da porcentagem total diária de calorias ingeridas).<sup>10</sup>

Finalmente, após esta fase de indução, a depender dos objetivos terapêuticos, os pacientes podem prosseguir para uma restrição mais severa do consumo de carboidratos, visando induzir um estado de cetose, ou escolher gradualmente adicionar carboidratos saudáveis novamente à sua dieta (vegetais inteiros não processados e frutas de baixo índice glicêmico).<sup>5</sup>

Os pacientes devem receber instruções detalhadas durante a orientação sobre como iniciar o plano nutricional, e este aconselhamento deverá continuar durante as visitas médicas subsequentes. Isso auxilia no comprometimento do paciente com o plano terapêutico. Deve-se apresentar ao paciente uma variedade de alimentos com os mesmos macronutrientes, para que escolha de acordo com sua preferência pessoal o que deseja consumir, aumentando assim sua aderência à dieta. Alguns pacientes também podem se beneficiar do uso de diários alimentares.<sup>6</sup>

É importante também dedicar tempo para instruções sobre a importância do sono e da prática de exercícios físicos, pois esses fatores interferem positivamente no resultado da dieta.<sup>2</sup>

Os pacientes devem ser encorajados a mudar sua dieta gradualmente, e não todas as refeições de imediato. Pode-se utilizar a estratégia de modificar apenas uma refeição inicialmente (somente o café da manhã, ou o almoço, ou o jantar) para depois aumentar a quantidade de refeições diárias que se adequem à dieta.<sup>2</sup>

Importante também mencionar aos pacientes que uma dieta com teor baixo em carboidratos é bastante custo-efetiva, pois há uma larga disponibilidade e variedade de alimentos com teor baixo em carboidratos por preços acessíveis no Brasil; a curto e longo prazo esta estratégia alimentar possui um custo menor para o paciente do que o valor normalmente gasto em medicações para tratamento da doença.<sup>3</sup>

O Diabetes Tipo 2 é, principalmente, uma condição de resistência insulínica, tendo como característica definidora a hiperglicemia persistente, resultado da produção excessiva de glicose hepática. De todos os macronutrientes necessários numa dieta, os carboidratos são os maiores responsáveis por um aumento prolongado e duradouro nas concentrações de glicose no sangue. Antes da descoberta da insulina a restrição de carboidratos (frequentemente associada à prática de jejum) era o plano alimentar prescrito para todos os pacientes diabéticos.<sup>8</sup>

A terapia nutricional é parte fundamental do manejo correto do diabetes tipo 2. A educação dos pacientes sobre a importância de se alcançar o melhor controle glicêmico possível é indispensável para se obter um tratamento satisfatório e duradouro.<sup>11</sup>

Reduzir a quantidade total de carboidratos para indivíduos com diabetes é a estratégia nutricional que demonstrou a maior quantidade de evidências na melhora da glicemia destes pacientes, sendo ainda uma estratégia de alta aplicabilidade e de baixo custo.<sup>14</sup>

Nos diversos estudos abordados neste trabalho, uma dieta pobre em carboidratos levou a uma melhoria do controle glicêmico dos pacientes, eliminação/redução de medicamentos para diabéticos, melhora metabólica dos pacientes (parâmetros laboratoriais), perda de peso, redução do apetite entre outros benefícios anteriormente elencados.<sup>10</sup>

Outras estratégias nutricionais comumente adotadas por profissionais de saúde responsáveis pela elaboração de planos terapêuticos de pacientes diabéticos não apresentaram benefícios superiores aos obtidos pelas estratégias nutricionais com teores baixos em carboidratos.<sup>3</sup> A dieta mais recorrentemente utilizada - dieta com teor baixo em gorduras/tradicional -, que consiste basicamente em reduzir a ingestão de gorduras e não modificar o elevado consumo de carboidratos, não melhorou a glicemia ou os fatores de risco cardiovasculares em pessoas com diabetes tipo 2.<sup>14</sup>

Os benefícios da restrição de carboidratos na dieta encontram-se bem documentados nesta revisão. Os efeitos imediatos e de longo prazo da adoção deste

padrão alimentar encontram-se, assim, solidamente esclarecidos e reforçados.<sup>15</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diversidade de recomendações possíveis para o manejo dietético eficiente do diabetes sugere uma necessidade de revisão nos protocolos adotados no tratamento da doença. Quanto mais carboidratos dietéticos o paciente diabético consome, mais medicamentos são necessários para se atingir a euglicemia. Este princípio básico de restrição de carboidratos, isoladamente, possui potencial para ser o tratamento dietético mais eficazes para o diabetes. A desvantagem de uma dieta baixa em carboidratos, como em qualquer outra intervenção dietética, recairá sobre as preferências alimentares individuais de cada paciente.

Os benefícios da restrição de carboidratos em pacientes diabéticos encontram-se documentados e são de efeito imediato. Este manejo dietético reduz a glicemia dos pacientes de forma confiável e contínua e existem dados que demonstram a segurança desta prática alimentar, sua confiabilidade e a ausência de efeitos colaterais indesejados. Ao contrário, os efeitos colaterais são positivos para estes pacientes, o que não ocorre quando estes mesmos pacientes necessitam utilizar medicações para o manejo da doença.

A dieta com teor reduzido de carboidratos é um tratamento de primeira linha para estes pacientes, sendo atualmente um coadjuvante altamente eficaz no tratamento e controle da diabetes tipo 2.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). WHO Fact sheet: Diabetes. WHO (Organização Mundial da Saúde). [Internet]. 2021. [01 Jun 2021]. Acesso em: 01 Jun 2021. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. [Internet]. Abr 2014. [04 Jun 2021]. Acesso em: 04 Jun 2021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717684/>
3. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau K, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes care. Mai 2019;42(5):731–754.
4. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management:



- Critical review and evidence base. *Nutrition*. Jan 2015;31(1):1–13.
5. Oh R, Gilani B, Uppaluri K. Low Carbohydrate Diet. [Internet]. Janeiro de 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537084/>
  6. Stentz FB, Brewer A, Wan J, Garber C, Daniels B, Sands C, et al. Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2016;4(1):258.
  7. Rader D, Hovingh G. HDL and cardiovascular disease. *The Lancet*. 16 de Agosto de 2014;384(9943):618-625.
  8. Noakes T, Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *British Journal of Sports Medicine*. 2017;(51):133-139.
  9. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(2):157-170.
  10. Westman EC, Yancy WS Jr, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. Dez 2018;(5):36.
  11. Ole S, Grith MP, Henning KA, Arne A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2017;(5):354.
  12. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(8):1098.
  13. Pesta D, Samuel V. A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutr. Metab. (Lond)*. Nov 2014;11(1):53
  14. Souto JC. Associação Americana do Diabetes (ADA): low-carb agora oficialmente recomendada em diretriz. [Internet]. Abr 2019. [02 Jun 2021]. Acesso em: 02 Jun 2021. Disponível em <https://www.lowcarb-paleo.com.br/2019/04/associacao-americana-do-diabetes-ada.html>
  15. Souto JC. Low carb e diabetes: o insustentável peso da evidência. [Internet]. [29 Mai 2021]. Acesso em: 29 Mai 2021. Jan 2018. Disponível em: <https://www.lowcarb-paleo.com.br/2018/01/low-carb-e-diabetes-o-insustentavel.html>

# A CIRURGIA DE CATARATA NA POPULAÇÃO GERIÁTRICA

## CATARACT SURGERY IN THE GERIATRIC POPULATION

*João M. Ferreira<sup>1</sup>; Rômulo L.G. Pereira<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Professor do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [clinoft@hotmail.com](mailto:clinoft@hotmail.com).

<sup>2</sup>Discente do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

### RESUMO

**Introdução:** a formação de cataratas, as quais correspondem à opacificação do cristalino do olho, são comuns e muito incapacitantes para a população geriátrica em geral. Em observância à atuação da equipe de saúde, ainda é percebida a carência de informações do público senil sobre a enfermidade, a tecnologia e o processo cirúrgico para o seu tratamento, evento que acarreta insegurança ao lidar com uma doença associada ao envelhecimento. **Objetivos:** comparar as principais técnicas cirúrgicas para catarata e apresentar dados científicos mais recentes quanto às perspectivas pós-operatórias, a fim de possibilitar análises quanto à evolução, eficácia, segurança e futuro da cirurgia de catarata senil. **Métodos:** revisão de literatura realizada entre abril e maio de 2021, no qual se obteve consultas às mais variadas entidades científicas para análise de informações pertinentes quanto ao processo cirúrgico tratado. **Resultados:** quanto às principais técnicas cirúrgicas para cataratas, foram abordadas a facoemulsificação e LASER femtosegundo. No que diz respeito aos impactos da cirurgia de catarata sobre a população geriátrica, estudos têm demonstrado que, apesar de notável eficácia cirúrgica fornecidas pelas técnicas oftálmicas vigentes, conflitos e falta de comunicação assertiva para com os pacientes ainda é um tema que necessita ser mais bem explorado. **Conclusões:** a cirurgia de catarata está fortemente associada a um impacto positivo sobre a acuidade visual e, conseqüentemente, na qualidade de vida dos idosos. Quanto às novas tecnologias, constata-se que o método cirúrgico a LASER é um procedimento que ainda requer maiores estudos frente aos seus riscos associados e otimização de custos.

**Descritores:** Procedimentos Cirúrgicos Operatórios. Catarata. Idoso.

### ABSTRACT

**Introduction:** the formation of cataracts, which correspond to the opacification of the lens of the eye, are common and very disabling for the geriatric population in general. In

observance of the health team's performance, the lack of information from the senile public about the disease, the technology and the surgical process for its treatment is still perceived, and event that causes insecurity when dealing with a disease associated with aging. **Aims:** to compare the main surgical techniques for cataracts and present the most recent scientific data regarding the postoperative perspectives, to enable analyses regarding the evolution, efficacy, safety, and future of senile cataract surgery. **Methods:** literature review carried out between April and May 2021, in which consultations were obtained from the most varied scientific entities to analyse pertinent information regarding the treated surgical process. **Results:** as for the main surgical techniques for cataracts, phacoemulsification and femtosecond LASER were addressed. About the impact for cataract surgery on the geriatric population, studies have shown that, despite the remarkable surgical efficacy provided by current ophthalmic techniques, conflicts, and lack of assertive communication with patients is still an issue that needs to be better explored. **Conclusions:** cataract surgery is strongly associated with a positive impact on visual acuity and, consequently, on the quality of life of the elderly. As for new technologies, it appears that the LASER surgical method is a procedure that still requires further studies in view of its associated risks and cost optimization.

**Keywords:** Surgical Procedures, Operative. Cataract. Aged.

## INTRODUÇÃO

As repercussões acerca do fenômeno de envelhecimento sobre a saúde do idoso podem revelar uma significativa ocorrência de fragilidades. Entre elas, um dos primeiros sistemas a sofrer com o impacto do envelhecimento fisiológico é o visual, com perda gradativa da visão e/ou surgimento de doenças senis diversas, tal como a catarata, como consequência deste processo<sup>1</sup>.

No que diz respeito à estatística populacional, o Centro de Políticas Sociais da Fundação Getúlio Vargas (FGV Social) divulgou em 2020 uma pesquisa que mostra que 10,53% da população brasileira tem 65 anos ou mais. Os dados utilizados se referem à última Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD Contínua) anual feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2018. O aumento do número de pessoas com 65 anos ou mais na população brasileira foi de 20% na comparação com os dados de 2012, quando a proporção de idosos era de 8,8%, sendo o sexo feminino predominante entre tal faixa etária<sup>2</sup>. De acordo com a Organização

Mundial da Saúde (OMS), até 2050 idosos com idade igual ou superior a 60 anos alcançará 2 bilhões de pessoas, o que representará um quinto da população mundial. Ainda segundo dados da OMS, em 2030, o número de idosos ultrapassará o total de crianças entre zero e 14 anos, o que representará cerca de 18,6% da população<sup>3</sup>. Diante de tais números, verifica-se o quão importantes os estudos no âmbito das principais doenças senis são para a comunidade médica e científica atual, sendo a catarata o objetivo principal de discussão nesta pesquisa.

As alterações visuais, especificamente a formação de cataratas, as quais correspondem à opacificação do cristalino do olho, são comuns e muito incapacitantes uma vez que tal lesão ocular compromete severamente o ato de enxergar. De acordo com Almança, Jardim e Duarte<sup>4</sup>, na maioria das pessoas com idade igual ou superior a 80 anos, a catarata é responsável por 50% dos casos de perda total de visão, nas quais 85% são oriundas do envelhecimento, sendo a cirurgia a única opção de tratamento para a recuperação da capacidade visual.

Conforme expresso pelo Hospital de Olhos de Registro<sup>5</sup>, a catarata pode ser congênita ou adquirida, sendo a sua principal causa o envelhecimento. Outros agentes ocasionadores da catarata são o diabetes, o uso sistemático e sem indicação médica de colírios a base de corticoides, as inflamações intraoculares e traumas na região dos olhos. Com base em Branco<sup>6</sup>, a cirurgia de catarata é uma das mais realizadas no mundo, a qual representa uma amostragem importante do atendimento dos centros de Oftalmologia, tendo-se tornado uma intervenção muito segura, com taxas de complicações pós-operatórias de 1,6%, podendo especular-se que taxas ainda menores em doentes sem complicações intraoperatórias.

Todavia, em observância à atuação da equipe de saúde em clínica de olhos, ainda é percebida a carência de informações dos idosos sobre a doença e o processo cirúrgico, evento que acarreta insegurança ao lidar com uma doença associada ao envelhecimento, além de promover limitações no cotidiano das pessoas<sup>1</sup>. Nesta perspectiva, sabendo que a perda da capacidade visual implica na diminuição do bem-estar decorrente de restrições ocupacionais, econômicas, sociais e psicológicas, a revisão bibliográfica que se apresenta tem como intuito apresentar dados científicos relativos ao tema, possibilitando a orientação de novas políticas públicas de intervenção fundamentada na promoção da saúde para favorecer a qualidade de vida dos idosos com catarata.

## OBJETIVOS

Comparar as principais técnicas cirúrgicas para catarata e apresentar dados científicos mais recentes quanto às perspectivas pós-operatórias dos pacientes e profissionais da saúde, a fim de possibilitar análises quanto à evolução, eficácia, segurança e futuro da cirurgia de catarata senil.

## MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura realizada entre janeiro a maio de 2021, no qual realizou-se consultas a livros, jornais eletrônicos, dissertações, periódicos e artigos científicos de língua portuguesa e inglesa selecionados através de busca no banco de dados do SciELO, Portal Capes, *Science Direct* e Google Acadêmico com o foco para periódicos de oftalmologia. A pesquisa dos trabalhos utilizados nesta revisão foi feita nos períodos de publicação entre 2015 e 2021 a fim de obter a maior atualização de informações.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as palavras-chave “cirurgia de catarata”, “catarata em idosos”, “catarata senil” e a combinação destas. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a abordagem conforme os objetivos descritos anteriormente priorizando-se trabalhos acerca das principais técnicas cirúrgicas de catarata senil e estudos de caso acerca das perspectivas dos idosos e agentes de saúde quanto à qualidade de vida pós-operatória. Foram excluídos estudos que relatavam o emprego de outros tipos de cirurgias oculares. Logo em seguida, buscou-se estudar e compreender os principais métodos cirúrgicos, suas características, benefícios, bem como as perspectivas e vivências dos envolvidos quanto ao processo cirúrgico.

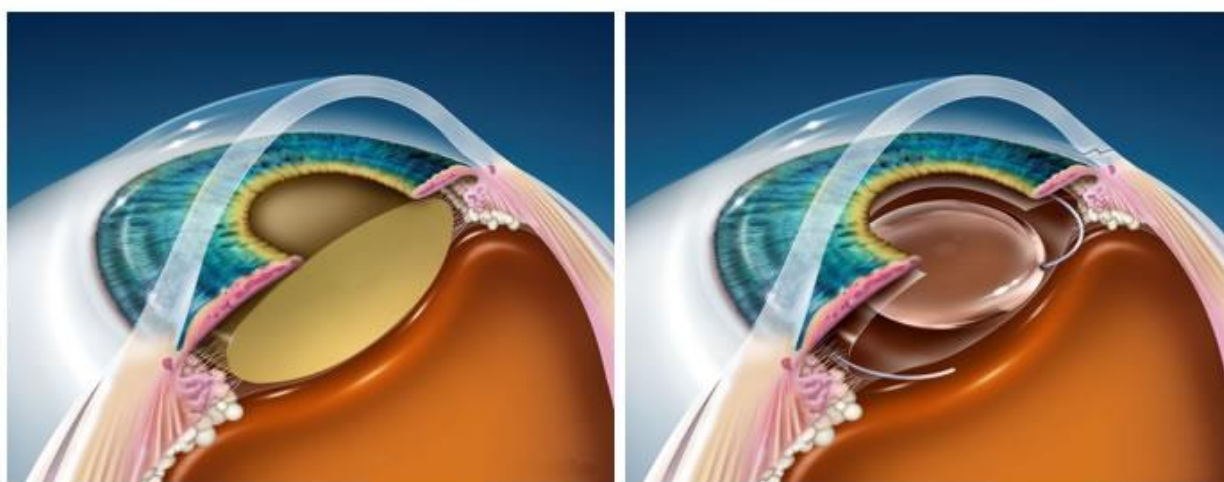
## RESULTADOS

Os resultados desta revisão estão expostos nos tópicos: “Principais técnicas cirúrgicas para catarata” e “Os impactos da cirurgia de catarata sobre a população geriátrica”, os quais abordam as técnicas cirúrgicas oftálmicas vigentes para a doença senil ora exposta e as perspectivas no que diz respeito ao compartilhamento de conhecimento e qualidade de vida dos envolvidos neste processo, respectivamente.

### **Principais Técnicas Cirúrgicas Para Catarata**

Conforme exposto pelo Centro Capixaba de Olhos<sup>7</sup>, os últimos 30 anos foram marcados por grandes conquistas nas cirurgias de catarata. Até a década de 70, a cirurgia consistia em uma extração completa do cristalino com o auxílio de sonda de crio, cirurgia esta chamada de facectomia intracapsular (FIC). Além das limitações e complicações inerentes à técnica, tal procedimento somente era realizado sob anestesia geral, tendo o paciente que permanecer deitado sob repouso por até 7 dias. Seguindo a evolução, a FIC foi substituída pela facectomia extracapsular (FEC), na qual o cristalino é totalmente removido preservando-se o saco capsular, o qual posteriormente serve de suporte para o implante da lente intraocular. A Figura 01 apresenta o demonstrativo da técnica abordada.

Figura 01 – Facectomia extracapsular (FEC) para cirurgia de catarata



Remoção do Cristalino com Catarata

Implante da Lente Intraocular

Fonte: Arana E.<sup>8</sup>

O conceito de lente intraocular na cirurgia de catarata foi introduzido em 1949 pelo médico oftalmologista britânico Harold Ridley após verificar boa tolerância aos fragmentos de plástico alojados nas câmaras anteriores, demonstrada pelos pilotos atingidos por fragmentos plásticos quando sobreviviam à batida dos aviões que pilotavam. Desde a sua introdução, as lentes intraoculares foram alvo de modificações e melhorias tecnológicas quanto ao formato, material constituinte, localização, esfericidade e número de pontos focais, o que tem permitido uma rápida recuperação visual e importantes avanços cirúrgicos, sendo a maioria das lentes intraoculares empregadas atualmente constituídas de polímeros de acrílico ou silicone<sup>9</sup>.

A técnica FEC utilizada atualmente possibilitou uma rápida recuperação visual, além de uma melhora na qualidade de vida do paciente. Além disso, vale notar que esta



modalidade cirúrgica pode ser realizada apenas por meio de anestesia tópica (gotas de colírio) ou por bloqueio local, decisão esta tomada pelo oftalmologista<sup>7</sup>.

Como em qualquer cirurgia, durante o procedimento de facectomia torna-se inerente a exposição do olho a riscos de hemorragias e infecções. Também há de se ressaltar que implantação da lente intraocular pode não ser possível ou aconselhável, caso exista risco de complicações que comprometam o olho e diminuam a possibilidade de recuperação da visão<sup>5</sup>. Ainda de acordo com o Hospital de Olhos de Registro<sup>5</sup>, reforça-se que o nível de recuperação visual dependerá da existência ou não de outras doenças, de alterações de outras estruturas oculares associadas à catarata e da magnitude dos riscos e complicações que podem ocorrer durante e após qualquer cirurgia.

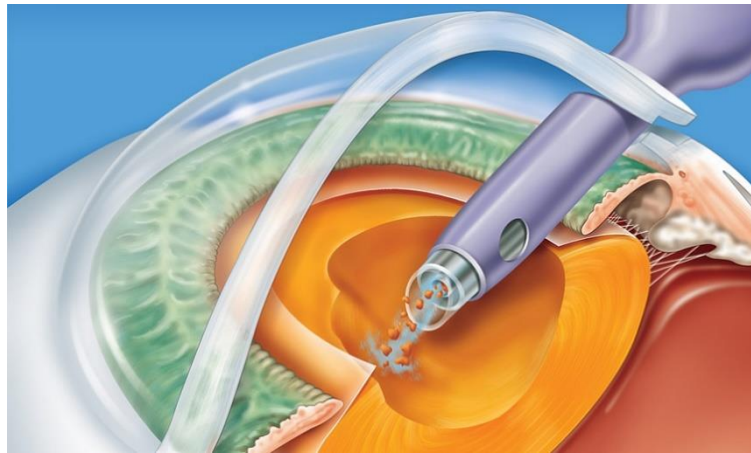
Dentro da abordagem da FEC, diversas técnicas são utilizadas, sendo uma das mais conhecidas a facoemulsificação, a qual fornece variados benefícios como segurança, menor tempo e incisão cirúrgica, menos riscos de complicações pós-operatórias, rápida recuperação, pode ser indicada precocemente e fornece a possibilidade de se implantar lentes intraoculares (LIO) dobráveis, reduzindo, assim, o risco de infecções<sup>5</sup>. Com a evolução das técnicas e equipamentos, não é necessário aguardar a evolução da catarata para se indicar a cirurgia<sup>10</sup>.

De acordo com o Centro Capixaba de Olhos<sup>7</sup>, a cirurgia de catarata por facoemulsificação é realizada através da utilização de um equipamento ultrassônico o qual é introduzido no olho através de uma pequena abertura de aproximadamente 2,5 milímetros na esclera ou na córnea clara. A energia ultrassônica possibilita a destruição da catarata através do seu fracionamento em partículas microscópicas e aspiração do cristalino opaco. Em seguida, a LIO é implantada. A incisão em degrau faz com que o olho permaneça completamente selado pela pressão natural externa, podendo o paciente ser liberado no mesmo dia com o agendamento de revisão para o dia seguinte.

A Figura 02 apresenta o desenho ilustrativo da técnica coma instrumentação utilizada.



Figura 02 - Cirurgia de catarata por facoemulsificação



Fonte: Centro Capixaba de Olhos.<sup>7</sup>

Diversos estudos de casos foram desenvolvidos para avaliação estatística da eficácia do procedimento tradicional cirúrgico para catarata senil. Entre eles, Grumman Junior, Flugel e Ritta<sup>11</sup> avaliaram os resultados pós-operatórios da utilização da LIO tórica durante a facoemulsificação. Como métodos, foi realizado um estudo retrospectivo de 95 olhos de 67 pacientes com idade média entre 73 anos, selecionados através de censo. Analisaram-se pacientes com catarata, submetidos à facoemulsificação, com colocação da LIO tórica Acrysof®, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2012. Considerou-se como sucesso o astigmatismo residual menor ou igual a 0,75 dioptrias, o qual foi obtido em 71 olhos (74,7%), havendo uma diminuição significativa do componente cilíndrico médio e da acuidade visual logarítmica pós-operatórios. Logo, as lentes tóricas analisadas por Grumman Junior, Flugel e Ritta<sup>11</sup> mostraram-se seguras e reprodutíveis quanto aos resultados pós-operatórios.

Bulgaroni e Torres<sup>10</sup> verificaram a eficácia da facectomia na saúde do idoso, pelo ponto de vista do paciente. Foi realizada uma pesquisa de campo com abordagem qualitativa que incluiu 14 idosos portadores de catarata com indicação de cirurgia bilateral, sendo constatada melhora importante quando comparado a qualidade de vida antes e após a cirurgia de catarata com ênfase para as atividades diárias para longe e perto, aumento da produtividade nas atividades laborativas e autonomia do idoso.

Santana et al<sup>12</sup> por sua vez, avaliaram a melhora visual no 15º dia do pós-operatório de cirurgia de facectomia assim como o impacto desta na qualidade de vida dos idosos. Realizou-se um estudo prospectivo aliado a uma abordagem quantitativa com 156 pacientes indicados para cirurgia de catarata. A acuidade visual média, em logMAR, após 15 dias de cirurgia melhorou de 1,23 (20/340 na tabela de *Snellen*) para

0,57 (20/74 na tabela de *Snellen*) e foi estatisticamente significativa. Na comparação das médias de qualidade de vida antes e após a facectomia, a análise de correlação apontou que quanto melhor a acuidade visual do paciente após a cirurgia, maior foi a satisfação dos idosos, logo, o procedimento de facectomia associou-se a um impacto positivo e a qualidade de vida dos idosos. Alinhada às pesquisas expostas, a Sociedade Americana de Catarata e Cirurgia Refrativa apresenta que, em média, 98% dos pacientes apresentam melhora da visão após o procedimento cirúrgico tradicional<sup>7</sup>.

Nas últimas décadas, os procedimentos básicos da facoemulsificação têm permanecido inalterados se mantendo a uma elevada taxa de sucesso, com mais de 95% das cirurgias a decorrer sem complicações intraoperatórias. De acordo com Silva<sup>13</sup>, a partir dos anos 70 a aplicação de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (LASER) na cirurgia de catarata começou a ser investigada, tendo o LASER Femtosegundo sido aprovado pela *Food and Drug Administration*, para a aplicação nesta modalidade de cirurgia em 2010.

Conforme exposto pelo Oftalmos Hospital da Visão<sup>14</sup>, o LASER femtosegundo é uma tecnologia inovadora para a área da cirurgia de catarata assim como para a cirurgia refrativa, anel intraestromal e transplante de córnea, uma vez que substitui as técnicas cirúrgicas que realizam cortes na área dos olhos. Com muita rapidez e confiabilidade, o LASER femtosegundo, por operar com pulsos a uma velocidade extremamente alta, faz com que o material orgânico seja desintegrado diretamente, permitindo à equipe médica programar com precisão todas as etapas da cirurgia. A Figura 03 apresenta um retrato do esquema cirúrgico abordado.

Figura 03 - LASER de Femtosegundo na cirurgia de catarata



Fonte: Sedano O.<sup>15</sup>

No que diz respeito à cirurgia de catarata a LASER, o principal diferencial do uso desta técnica é o melhor planejamento do processo cirúrgico, sendo possível realizar todas as incisões na córnea com uma precisão que antes era inatingível. Além disso, o procedimento assistido é feito sob medida para as especificações e necessidades de cada paciente, além de possibilitar maior segurança na fragmentação do cristalino e previsibilidade no posicionamento da lente intraocular<sup>14</sup>.

### **Os Impactos Da Cirurgia De Catarata Sobre A População Geriátrica**

Quanto às perspectivas acerca do procedimento cirúrgico objeto desta revisão, estudos no âmbito da ocorrência de catarata senil têm demonstrado que, apesar de notável eficácia cirúrgica fornecidas pelas técnicas oftálmicas vigentes, conflitos e falta de comunicação assertiva para com os pacientes ainda é um tema que necessita ser mais bem explorado.

Com o objetivo de descrever saberes e experiências de idosos sobre a cirurgia de catarata e os cuidados pré e pós-operatórios, Silva et al<sup>1</sup> realizaram um estudo de campo com emprego do método qualitativo-descritivo com a participação de 24 idosos com idade igual ou superior a 60 anos, nos quais 83,4% já haviam operado catarata em um dos olhos e 16,6% seriam submetidos à primeira cirurgia. Ao abordarem sobre a doença e a cirurgia, a porcentagem de idosos que não traziam a vivência do processo cirúrgico relataram não saber nada a respeito do processo ao qual seriam submetidos. Todavia, mesmo os que já haviam passado por experiência prévia com a cirurgia também demonstraram lacunas no conhecimento adquirido. Quando provocados a trazer para o debate questões sobre o acesso à informação da doença, 100% dos participantes destacaram o formulário impresso da unidade de saúde, 37,5% ressaltaram as orientações médicas e 16,7% referenciaram a internet como fonte de informação.

Quanto à cultura do silêncio no contexto do cuidado com a saúde, Silva et al<sup>1</sup> citam que alguns discursos narraram constrangimento e/ou vergonha de expor a si mesmos e os seus conhecimentos. Entretanto, torna-se importante ressaltar que, apesar da ciência dos limites impostos pela fisiologia humana próprios do envelhecimento, as posturas autoritárias nas falas dos profissionais de saúde evidenciadas através da pesquisa remetem ao processo de dominação que se efetua no silêncio do idoso, o que prejudica severamente o processo de comunicação verbal ativa entre profissional da saúde e paciente.

Costa et al<sup>16</sup>, por sua vez, analisaram através de um estudo de investigação qualitativo a relevância da informação no regresso a casa do idoso após a cirurgia de catarata pela perspectiva do profissional de saúde, com a utilização de uma amostragem intencional constituída por 6 enfermeiros da mesma unidade hospitalar da região central de Portugal, com pelo menos 5 anos de experiência profissional em cirurgia oftálmica.

Sabe-se que a preparação do retorno à casa do idoso é complexa, pelos próprios condicionalismos que uma cirurgia de ambulatório impõe e pela necessidade de promoção do potencial de autonomia do doente em prol do sucesso cirúrgico. Da análise dos resultados obtidos, Costa et al<sup>16</sup> emergiram os fatores inibidores baseados na perspectiva dos enfermeiros acerca do regresso do idoso após cirurgia. Dentro deste domínio, encontram-se a idade, a capacidade cognitiva, a conscientização da situação clínica e os fatores socioeconômicos. Em resultado, os participantes consideram que a intervenção nestes doentes é complexa e por isso reconhecem a necessidade de identificar um cuidador informal em prol da garantia do sucesso cirúrgico.

A partir dos dados apresentados, evidenciam-se que as mudanças que ocorrem no processo de envelhecimento tornam as pessoas mais vulneráveis e aumentam a sua exposição ao risco, devendo a equipe médica identificar cuidadosamente as suas necessidades e desenvolver estratégias no sentido de facilitar o processo de comunicação e transição.

## **DISCUSSÃO**

Conforme evidenciado, o aumento da expectativa média de vida se traduz em um crescimento da população geriátrica, o que exige, além de uma profunda reflexão sobre a geografia social nacional, uma reorganização dos cuidados de saúde pelas singularidades associadas a esta faixa etária.

A partir dos estudos analisados, constata-se que, para o tratamento da catarata, a facoemulsificação é a técnica cirúrgica mais utilizada tendo em vista a rápida recuperação visual fornecida e reduzido índice de complicações intraoperatórias. Logo, conforme também exposto por Carvalho, Silva e Ferreira<sup>18</sup>, observa-se uma tendência de os idosos com catarata procurarem cada vez mais a cirurgia de catarata por facoemulsificação assim que os primeiros sintomas aparecem para a melhoria da qualidade de vida senil.

Como muitas outras áreas médicas, a oftalmologia tem procurado investir em

pesquisas no âmbito da alta tecnologia e mais habilidades e precisão para que o procedimento ficasse ainda mais previsível, seguro e reproduzível e permitisse. “As expectativas dos pacientes com catarata, especialmente àqueles pertencentes à geração *baby boomers*, têm aumentado de maneira dramática, assim como a complexidade das opções cirúrgicas<sup>17</sup>”. Entre os principais benefícios deste novo pensamento, a anestesia tópica a partir de colírio e a incisão auto selante trouxeram a cirurgia de catarata a um nível mais alto, possibilitando que muitos pacientes sejam capazes de ver nitidamente logo após a cirurgia. Atualmente, estudos de caso demonstram que, na maioria dos casos, é possível retornar às atividades como ler e dirigir, em curto espaço de tempo.

Dentro do contexto tecnológico, Dick, Gerste e Schultz<sup>17</sup> ressaltam que a rápida evolução da tecnologia do LASER femtosegundo teve um efeito importante, como o aumento das expectativas de capsulotomia precisa, incisões pequenas e exatas, instrumentação menos invasiva do cristalino e aperfeiçoamento da lente intraocular por meio de seu posicionamento eficaz. Todavia, há de se ressaltar que a missão do LASER Femtosegundo é complexa pois a técnica padrão implementada, a facoemulsificação, apresenta atualmente baixas taxas de complicações e altas taxas de satisfação dos doentes. A necessidade de aumento da segurança combinada aos elevados custos de equipamentos e infraestrutura do LASER, tem implicações econômicas e de saúde pública para o sistema de saúde, médicos, pacientes e governo em geral. A moderna cirurgia de catarata é um procedimento notavelmente capaz de mudar a vida do paciente. No entanto, a taxa de erro refrativo residual pós-operatório ainda é um problema significativo, sendo o procedimento ainda não isento de complicações<sup>17</sup>. Logo, torna-se importante a disseminação de tal procedimento e sua rentabilização pelas melhorias na sua eficiência e no número de casos tratados.

Quanto às perspectivas dos usuários, “uma vez que a cirurgia, enquanto acontecimento de vida conduz à mudança, requer uma intervenção diferenciada dos agentes de saúde na facilitação do percurso transicional<sup>16</sup>”. Nesse sentido e como também abordado por Santana<sup>12</sup>, a análise do grau de satisfação precoce após a realização de cirurgia de catarata, as características da população e a acuidade visual dos idosos permitem estabelecer as prioridades das ações e do planejamento de programas oftalmológicos preventivos, promovendo decisões mais precisas direcionadas à saúde oftalmológica e qualidade de vida em geral.



## CONCLUSÕES

Conforme demonstrado através desta revisão, a cirurgia de catarata está fortemente associada a um impacto positivo sobre a acuidade visual e, conseqüentemente, na qualidade de vida dos idosos. Quanto às novas tecnologias, constata-se que o método cirúrgico a LASER é um procedimento que ainda requer maiores estudos frente aos seus riscos associados e otimização de custos. Os resultados expostos nesta revisão bibliográfica não se demonstraram conclusivos no que diz respeito à igualdade ou superioridade da cirurgia à LASER femtosegundo face à técnica de facoemulsificação tradicionalmente utilizada.

Apesar dos investimentos em estudos na área, ainda não se evidenciam protocolos que resolvam o problema concreto da catarata senil, sendo o único método resolutivo e eficaz até o momento o processo cirúrgico anteriormente abordado.

Quanto às perspectivas e conhecimentos da população geriátrica sobre o assunto, a falta de informação se impõe como uma barreira importante haja vista que os idosos apresentam maior dificuldade para expressar tais sintomas e associar estes à visão. De acordo com as pesquisas de campo e estudos de caso abordados, a cirurgia de catarata por si só não resolve os transtornos causados pela doença se não vier acompanhada de cuidados no pós-operatório, necessários para a prevenção de demais complicações. Observa-se também um déficit no que diz respeito à educação em saúde ocular, a qual necessita ser mais bem explorada pelos médicos, enfermeiros e clínicas de saúde.

Recomenda-se a realização de estudos complementares em larga escala a fim de investigar populações geriátricas mais significativas quanto ao nível de conhecimento acerca da catarata e seu impacto na qualidade de vida, levando-se em consideração características sociodemográficas e culturais. Estudos com maior período de *follow-up*, de modo a avaliar os resultados a longo prazo e as possíveis complicações ou benefícios neste período para cirurgia de catarata a LASER femtosegundo também se fazem mandatórios para a sociedade científica atual.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva MCMP, Alvim NAT, Valadares GV, Faria BG, Ribeiro ACR. Saberes e experiências de idosos sobre a cirurgia de catarata: um diálogo com uma profissional de enfermagem. Cienc Cuid Saude. 2021;20(1):1-8.
2. Nitahara A. Brasileiros com 65 anos ou mais são 10,53% da população, diz FGV. Agência Brasil.2020.Disponível em:<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia>

[/2020-04/brasileiros-com-65-anos-ou-mais-sao-10-53-da-populacao-diz-FGV.](#)

3. Amaral A. Em 2030, Brasil terá a quinta população mais idosa do mundo. Jornal da USP. 2018. Disponível em: <https://jornal.usp.br/?p=165490>.
4. Almança ACD, Jardim ST, Duarte SRMP. Perfil epidemiológico do paciente submetido ao mutirão de catarata. Rev Bras Oftalmol. 2018;77(5):255-60.
5. Magalhães JA. Cirurgia de catarata (facectomia). Hospital de Olhos de Registro. 2021. Disponível em: [http://horegistro.com.br/essencial\\_grid/cirurgia-de-atarata-por-facectomia/](http://horegistro.com.br/essencial_grid/cirurgia-de-atarata-por-facectomia/).
6. Branco AB. Follow-up da cirurgia da catarata – revisão baseada na evidência [dissertação de mestrado]. Lisboa: Universidade de Lisboa, Mestrado em Medicina, Departamento de Medicina; 2020.
7. Centro Capixaba de Olhos. Cirurgia de catarata por facoemulsificação. 2021. Disponível em: <https://ccolhos.com.br/portfolio/cirurgia-de-atarata-por-facoemulsificacao/>.
8. Arana E. Cirurgia de Catarata. 2021. Disponível em: <https://eduardoarana.com.br/cirurgia-de-atarata/facectomia-para-cirurgia-de-atarata/>.
9. Thompson J. Lakhani N. Cataracts. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2015;42(1):409-23.
10. Bulgaroni, JDL, Torres LC. A qualidade de vida do idoso após a cirurgia de catarata: um estudo de caso. Rev Ibirapuera. 2020;19(1):46-55.
11. Grummam Junior A, Flugel NT, Ritta PS. Análise dos resultados visuais na utilização de lente tórica em cirurgia de catarata. Rev Bras Oftalmol. 2015;74(1):1.
12. Santana TS, Ávila MP, Isaac DLC, Tobias GC, Paranaguá TTB. Impacto da facectomia na qualidade de vida de idosos atendidos em campanha assistencial de catarata. Rev Eletr Enf. 2017;1(1)19-35.
13. Silva MRSS. Laser Femtosegundo: evolução, eficácia e segurança na cirurgia de catarata [dissertação de mestrado]. Porto: Universidade do Porto, Mestrado Integrado em Medicina, Departamento de Medicina; 2018.
14. Oftalmos Hospital da Visão. Laser Femtosegundo: a tecnologia para cirurgia a laser. 2021. Disponível em: <http://oftalmos.com.br/tire-suas-duvidas-sobre-laser-de-femtosegundo/>.
15. Sedano O. O Laser femtosegundo na cirurgia de catarata. 2021. Disponível em: <https://www.drosnyesedano.com.br/o-laser-femtosegundo-na-cirurgia-de-atarata/>.
16. Costa D, Maltez F, Mota L, Príncipe F. Relevância da informação no regresso a casa do idoso após a cirurgia da catarata: perspectiva dos enfermeiros. Millenium. 2020;2(14):21-28.
17. Dick HB, Gerste RD, Schultz T. Cirurgia a Laser de Femtosegundo em Oftamologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações; 2021.
18. Carvalho AFA, Silva RBV, Ferreira EB. Cirurgia de catarata pela técnica de facoemulsificação: um estudo de caso. Rev Univ Vale do Rio Verde. 2016;14(1):741-8.



# UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA: O ABORTAMENTO

## A PUBLIC HEALTH PROBLEM: ABORTION

*Jasmin R. A. Marques<sup>1</sup>; Ana Paula V dos S Esteves<sup>2</sup>;*

1. Discente do curso de graduação de Medicina UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [jasmin.marques98@gmail.com](mailto:jasmin.marques98@gmail.com)

2. Docente do curso de graduação de Medicina UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. [anapaulaesteves@me.ufrj.br](mailto:anapaulaesteves@me.ufrj.br)

### RESUMO

**Introdução:** A ilegalidade ainda é um dos fatores mais importante na obtenção de informações precisas sobre o abortamento no Brasil. O abortamento realizado de maneira ilegal e precária ainda faz parte das internações nos hospitais do SUS (Sistema Único de Saúde). O método utilizado frequentemente por essas mulheres é o misoprostol, porém o método rudimentar ainda não deixou de ser utilizado. **Objetivos:** Buscar informações sobre quem são as mulheres que mais abortam no Brasil, elucidar o principal método utilizado e as possíveis complicações do abortamento. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, sendo consultados artigos científicos selecionados nas bases de dados do Lilacs, PubMed e Scielo. **Resultados:** O abortamento no Brasil ainda tem seus níveis elevados, o misoprostol desde sua implementação do mercado obstétrico é o principal meio de fazer o aborto tanto em casa quanto nos hospitais. **Conclusão:** O abortamento é um problema de saúde pública que tem seus dados ainda muito obscuros devido à ilegalidade no Brasil. O número de mortes de mulheres por complicações pós aborto precisa diminuir. É necessário a educação e ensinamento de métodos contraceptivos para as mulheres brasileiras. A desigualdade social no Brasil é diretamente proporcional ao número de mortes dessas mulheres.

**Descritores:** “Aborto” “Aplicações da epidemiologia” “Acesso a informação”

### ABSTRACT

**Introduction:** Illegality is still one of the most important factors in obtaining accurate information about abortion in Brazil. Abortion performed illegally and precariously is still part of SUS hospital admissions. The method most used by these women is misoprostol, but the rudimentary method has not stopped being used. **Aims:** Search for information on who are the women who most abort in Brazil, elucidate the main method used and the possible complications of abortion. **Methods:** This is a bibliographic review of the literature, with scientific articles selected from the database of

Lilacs, PubMed, Scielo. **Results:** Abortion in Brazil still has its high levels, misoprostol since its implementation in the obstetric market is the main means of abortion both at home and in hospitals. **Conclusions:** Abortion is a public health problem whose data is still very obscure due to illegality in Brazil. The number of deaths of women from complications after abortion needs to decrease. Education and teaching of contraceptive methods for Brazilian women is necessary. Social inequality in Brazil is directly proportional to the number of deaths of these women.

**Keywords:** “Abortion” “Uses of epidemiology” “Access to information”

## INTRODUÇÃO

O abortamento é um importante tema quando se fala de saúde pública no Brasil, seus dados e informações são cada vez mais difíceis de obter devido a sua ilegalidade. Pesquisas são feitas ao decorrer dos anos, mas nenhuma consegue trazer os números verdadeiros e absolutos da realidade do país, a maioria dos resultados vem através de estimativas, questionários simples, estudos observacionais dentro de um universo restrito na qual se está analisando estas mulheres. Muitos casos vão passar despercebidos dentro da urgência do hospital, vão apenas ser chamados de abortamento incompleto sem nenhuma causa aparente.

O abortamento pode ser definido como a interrupção da gestação com menos de 20-22° semanas de vida ou com feto pesando menos de 500g. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o abortamento inseguro aquele que é realizado por profissionais não habilitados ou em um local inadequado. Aproximadamente 13% dos óbitos maternos que ocorrem no mundo são causados por conta de abortamentos feitos de maneira insegura, se considerar que ocorram 510 mil mortes maternas ao ano, 67 mil são causadas pelo abortamento clandestino<sup>1,2,3,4</sup>.

Este problema está presente em todo o mundo, no Brasil suas taxas são mais elevadas quando comparadas aos países desenvolvidos, pois muitos deles já não consideram o abortamento um crime, possibilitam um adequado serviço de saúde à mulher e suporte emocional quando é necessário. Nas redes hospitalares do SUS quando o assunto é abortamento as internações em sua maioria são causadas por fatores involuntários, porém não se pode deixar de observar os abortamentos provocados também possuem seu espaço<sup>5</sup>.

Essa Pesquisa partiu da ideia de reunir dados que já existam sobre o tema de abortamento no Brasil no passar dos anos, tentar entender quem são as principais

mulheres que passam por esse processo de forma insegura e precária, conhecer os métodos utilizados por estas para conseguir realizar o abortamento e apontar as principais complicações que podem surgir no processo.

## OBJETIVO

**Primário:** Buscar o estado da arte em relação ao perfil sócio epidemiológico das mulheres brasileiras que abortam.

**Secundário:** Abordar sobre as principais complicações do abortamento e o método mais utilizado para sua realização.

## MÉTODOS

O trabalho realizado é uma revisão da literatura. Optou-se por este tipo de revisão por caracterizar-se, em uma síntese rigorosa das pesquisas encontradas nas bases e possibilitar descrever as informações sobre esse tema nos últimos anos. Esta foi desenvolvida através da busca na literatura definida pelos descritores e operadores booleanos de cada base; elegibilidade dos estudos pela aplicação dos critérios de inclusão e exclusão; avaliação de cada publicação; coleta e síntese de dados; redação e publicação dos resultados.

Após a identificação dos elementos de pesquisa, foram definidos os termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Aborto”, “Aplicações na epidemiologia”, “Acesso a informação” e os sinônimos em inglês: “Abortion”, “Uses of Epidemiology”, “Access to information” e foram construídas as chaves e os cruzamentos de grupos de descritores e operadores da lógica booleana de cada base, resultando no máximo alcance de conteúdo nas bases de dados: SCIELO, PUBMED, LILACS e BVS mediante chaveamento dos termos com o operador “AND”.

A partir dos descritores mencionados, foram aplicados, nas plataformas de pesquisa os seguintes filtros: texto completo e gratuito; revisão sistemática; estudo realizado em humanos; nos idiomas inglês e português. A escolha baseou-se nos critérios de inclusão acima listados. Desta forma, foram selecionados 20 artigos.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão que nortearam a seleção da amostra ao relevar artigos científicos que abordassem o tema que é o abortamento e os critérios de exclusão adotados foram para as pesquisas que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, e não uma pesquisa direta com seres humanos, não suscitou em riscos de qualquer natureza relacionado ao público alvo ou aos profissionais de saúde e dispensou a necessidade de aprovação de um comitê de ética em pesquisa.

Foram selecionados 20 artigos nas bases de dados (PubMed = 1 ; Scielo = 19) e outras fontes (n=5), destes foram selecionadas 18 e excluídos 7 artigos. Critérios de elegibilidade foram aplicados e no final resultou em um total de 18 artigos. Não houve inclusão de nenhum artigo posteriormente.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Quando o assunto é intercorrência obstétrica o abortamento se torna a causa mais comum, cerca de 20% das gestações vão evoluir para o abortamento antes de completarem 20 semanas de gestação sendo que a maioria destas vão ocorrer antes mesmo das 12 semanas completas. Conforme o passar do período gestacional menor as chances de ocorrer abortamento. Podemos destacar alguns fatores de risco que relacionados ao aborto, são eles: idade avançada, tabagismo, utilização de álcool e drogas, consumo de cafeína, uso recorrente de AINES, extremos do peso e história pregressa de abortamento<sup>6</sup>.

Os grupos de causas que podem provocar o abortamento são: anomalias cromossômicas, alterações uterinas, fatores endócrinos, imunológicos e infecções. A anomalia cromossômica que está mais relacionada é a trissomia do cromossomo 16. As alterações uterinas podem ser divididas em dois grupos: congênitas e adquiridas. As congênitas são as que mais se empregam nesses quadros são as que modificam a conformação natural do útero, dificultando a nidação do zigoto, sua vascularização adequada, são exemplos dessas alterações: o útero bicorno, didelfo, septado e unicorno. Já quando as alterações são adquiridas, se incluem nesse grupo os miomas e as aderências. O útero septado, o mioma e as aderências podem muitas vezes ser corrigidos cirurgicamente possibilitando assim a ocorrência de uma gestação nesse útero anteriormente alterado. As infecções que mais chamam a atenção são: rubéola, toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus e HIV. Já quando ocorre abortamentos de repetição se faz necessário a investigação de fatores imunológicos que provavelmente estarão prejudicando essas gestações<sup>6,7</sup>.

O abortamento pode ser dividido e classificado em: ameaça de abortamento, abortamento inevitável, completo, retido, infectado, habitual, eletivo previsto por lei. Para

conseguir diferenciá-los em um pronto socorro é de extrema importância uma anamnese bem-feita junto a um exame físico detalhado<sup>2,6,7</sup>.

A ameaça de abortamento significa que ainda há vitalidade fetal, o exame clínico é brando podendo aparecer um sangramento vaginal discreto, pouca cólica, útero de tamanho esperado para a idade gestacional assim como o orifício interno do colo uterino fechado. O exame ginecológico é importante para afastar outros diagnósticos diferenciais desse sangramento, como a presença de lesões, pólipos e até mesmo vulvovaginite que podem acarretar em um sangramento discreto. Se caso a ultrassonografia estiver disponível ela pode ser utilizada para avaliar a vitalidade fetal. Muitas vezes a dosagem do B-HCG pode dar informações importantes quando o método de imagem não está disponível, se a dosagem for maior ou igual a 1500 UI/ml a visualização do saco gestacional deve ocorrer. Sabe que a dosagem do B-HCG tem seus níveis crescentes mais ou menos 1,8 vezes em 48h e através desse valor há a possibilidade de acompanhar o crescimento fetal<sup>6</sup>.

O abortamento inevitável é aquele que o concepto já está sem vitalidade e o colo uterino já abriu, impossibilitando a continuação da gestação. A sintomatologia pode ser mais intensa quando comparada a ameaça de abortamento, com cólicas mais fortes e sangramento abundante. O abortamento completo ocorre quando já ocorreu a eliminação total do conteúdo uterino. No ultrassom não se vê mais saco gestacional, apenas pode ser observado a presença de coágulos, não se faz necessário nenhum tipo de conduta intervencionista, apenas a utilização de sintomáticos. Abortamento incompleto ocorre quando algumas partes fetais já foram eliminadas, o sangramento pode ser ativo no momento do exame, assim como o colo uterino dilatado. Uma grande parte das mulheres após o aborto provocado chegam no hospital nesse momento, necessitando apenas terminar o esvaziamento uterino já iniciado. Abortamento retido ocorre quando existe óbito fetal com presença de colo fechado, pode haver regressão dos sintomas da gravidez<sup>6</sup>.

Aborto é permitido legalmente no Brasil apenas em três casos: gravidez que coloque a vida da gestante em risco, gravidez resultante de violência sexual e anencefalia fetal. Nesses casos não há a necessidade de decisão judicial nem a realização do boletim de ocorrência policial para realização do procedimento. A mulher que se submeter ao procedimento deverá receber um acolhimento humanizado com equipe multidisciplinar e depois será encaminhada para o atendimento médico. Esta terá

a possibilidade de um acompanhante em todo o processo<sup>8,9,10</sup>.

Abortamento infectado ocorre quando há restos fetais e placentários dentro do útero associado à infecção, na maioria dos casos estão relacionados aos abortamentos feitos de forma ilegal em locais não propícios para tal procedimento. A paciente pode apresentar sinais e sintomas como febre, sangramento vaginal com odor fétido, comprometimento do estado geral, dor pélvica intensa, taquicardia, útero amolecido e até mesmo eliminação de secreção purulenta pelo orifício interno do colo. A solicitação de exames complementares pode ser feita para uma melhor avaliação do quadro da paciente, como hemograma, coagulograma, EAS, PCR, VHS, hemocultura, cultura de secreção vaginal, ultrassom pélvica, tomografia para procurar coleções cavitárias nos quadros mais graves. Quando o quadro infeccioso se restringe apenas na cavidade uterina a clínica será igual ao anteriormente exposto, porém quando a infecção ultrapassa a cavidade uterina tem-se um quadro muito mais crítico. Ele pode complicar se estendendo para anexos, peritônio e por fim a septicemia acontece. Geralmente a infecção é polimicrobiana composta por germes que ascendem da flora vaginal e intestinal<sup>6,7</sup>.

O aborto provocado, devido ao seu fator de ilegalidade pode estar causando cada vez mais mortes maternas no país, estando por volta no terceiro ou quarto lugar nas causas de morte dessas. No ano de 2006 foi realizada uma pesquisa onde observou cerca de 77,2 óbitos por 100 mil nascidos vivos no Brasil e isso quando comparado a outros países como Inglaterra, Canadá, Japão e França observou que a taxa de óbitos foi de 10 para 100 mil nascidos vivos, e isso está incompatível com nosso nível de desenvolvimento, enfatizando novamente que esse assunto se trata de um problema de saúde pública<sup>1</sup>.

Os números desses procedimentos inseguros reduziram de forma importante nos países desenvolvidos principalmente no leste europeu. Mundialmente ocorre cerca de 19 milhões de abortos anuais feito de maneira insegura e acaba resultando em 68.000 mortes em adolescente e adultas, resultando em 13% de óbitos maternos. A prevalência do abortamento provocado ainda não é conhecida por exatidão, a omissão da informação por essas mulheres sobre ter induzido não é apenas devido a sua ilegalidade, mas sim por questões emocionais e psicológicas<sup>11</sup>.

A experiência do abortamento provocado ou espontâneo podem ser vividos de maneiras totalmente diferentes. A forma que a pessoa vai passar por esse processo

pode ter relação a momentos já vividos e experimentados em sua vida. Quando esse evento é inesperado e as mulheres realmente tinham a intenção de prosseguir com a gravidez a sensação pode ser de impotência, de culpa mesmo não tendo nada a ser feito para impedi-lo de acontecer. Já quando o aborto é feito de maneira provocada a sensação de ter interrompido com a vida de um feto é interferida por todas as questões religiosas, sociais e morais imposta pela população em que se vive<sup>12</sup>.

Estudos relatam que quando a mulher já tem um primeiro acompanhamento de pré-natal, seja uma consulta, um exame de imagem, pior lidam com o evento do abortamento pois o que tem dentro da barriga deixa de ser um feto e se torna um futuro filho, mostrando a formação do vínculo mãe-bebe. Quando a mulher descobre que está grávida a pergunta de ter um filho ou não pode passar por sua cabeça, muitas refletem se estão ou não no momento certo da vida para ter mais uma responsabilidade. Pensam nas questões financeiras e algumas cogitam o abortamento por não estarem prontas no momento<sup>12</sup>.

As reações dos parceiros diante o diagnóstico da gravidez tem papel importante na decisão de abortar ou não. Alguns estudos trazem algumas vertentes da participação masculina na decisão, nos casos onde a gravidez era planejada o companheiro ficou feliz com a notícia, mesmo quando a gravidez não estava nos planejamentos e o casal tinha um vínculo estável a reação do parceiro foi positiva. Esse vínculo afetivo de certa forma deixa as mulheres mais seguras para seguir a gestação adiante mesmo quando a situação financeira é desfavorável. Já nas relações que haviam chegado ao fim a notícia da gestação deixou o ex-parceiro insatisfeito e com isso solicitando que a mulher realizasse o aborto<sup>12</sup>.

Esses relatos mostram a situação de abandono que a mulher passa diante de uma gravidez não planejada associada a não ter o companheiro para dividir as responsabilidades de um futuro filho e mostra a dificuldade que mulher vivencia devido ao gênero, onde ela se torna total e corporalmente responsável pelo resultado do exercício de sua sexualidade<sup>12</sup>.

As mesmas mulheres que participaram desse estudo foram questionadas se conheciam alguma forma de evitar a gravidez e todas elas sabiam pelo menos alguma forma. Elas falaram também que conheciam o medicamento para realizar o abortamento, e muitas explicaram seu uso de maneira inadequada. O medicamento em questão era o misoprostol conhecido como cytotec<sup>12</sup>.



Uma vez que o abortamento é ilegal no Brasil a forma de obter dados se torna difícil impossibilitando a busca de informações sobre esse assunto tão polêmico. As pesquisas sobre esse tema no nosso país no campo da saúde pública são realizadas principalmente através de mulheres internadas<sup>5,13</sup>.

O aborto realizado de forma insegura além de implicar na saúde da mulher implica no sistema de saúde, implica nos custos elevados para cuidar desse indivíduo que pode apresentar algum problema grave além das consequências familiares e sociais. A desigualdade de gênero, vulnerabilidade, problemas econômicos, dificuldade de acesso a informações fazem com que as mulheres pobres e marginalizadas sejam as que mais se submetem ao abortamento inseguro<sup>3</sup>.

Às desigualdades sociais e regionais tornam evidente a distribuição dos riscos de mortalidade materna e complicações associadas ao procedimento. No Norte o risco de morte materna após tal procedimento é de 1,6 vezes maior do que quando comparado ao sudeste brasileiro, o risco de mulheres analfabetas, semianalfabetas e negras é 2,5 vezes maior do que mulheres brancas. Também essas analfabetas quando comparadas com as que tiveram acesso à escolaridade por 12 anos ou mais o risco é 5,5 vezes maior<sup>3</sup>.

Os resultados das pesquisas que pode-se confiar sobre o aborto no Brasil comprovam que a ilegalidade deste só traz consequências negativas para a saúde da mulher brasileira, principalmente para as mulheres pobres e sem acesso a recursos médicos para realização do procedimento de maneira segura e eficaz. O número de pesquisas sobre esse tema vem aumentando durante o passar do tempo, representando a importância desse tema<sup>13</sup>.

A maioria dos estudos utilizam variáveis para melhor conhecer quem são essas mulheres como: religião, idade, classe social, escolaridade, raça, tempo de gestação, tipo de aborto, procedimento realizado, tempo de internação e complicações a saúde<sup>13</sup>.

Um estudo nos anos 2000 relacionando aborto e adolescência observou meninas de 10 a 19 anos e constatou que há uma concentração entre 72,5% e 78% de aborto nas adolescentes mais velhas entre 17 e 19 anos. Uma das diferenças notadas entre as adolescentes (10-19 anos) e as jovens adultas (20-29 anos) foi que as jovens adultas utilizam mais os métodos contraceptivos quando comparadas às adolescentes. A maior parte dessas mulheres que moram nas regiões do sul e sudeste e que abortaram relataram, que utilizam os métodos principalmente a pílula anticoncepcional, o que

demonstra a sua utilização inadequada. Já na região do Nordeste é menos frequente a utilização dos métodos contraceptivos<sup>13</sup>.

Observando um estudo para ver a magnitude do aborto no Brasil estimou que 1.054.241 abortos foram induzidos em 2005, esses dados foram obtidos através das internações por abortamentos registrados no serviço de informações hospitalares do sistema único de saúde. Utilizando o valor que 20% dessas mulheres foram hospitalizadas a estimativa da taxa anual de abortamento induzido foi de 2,07 por 100 mulheres entre a faixa etária de 15 aos 49 anos<sup>13</sup>.

Nesse mesmo estudo foi observado que o fator da religiosidade muitas vezes não entra nos dados dos prontuários ou nas fontes documentais. Aos poucos alguns estudos analíticos de mulheres selecionadas indicam que entre 44,9% e 91,6% do total das que abortaram declaram-se católicas, entre 4,5% e 19,2% declaram-se espíritas, e entre 2,6 a 12,2% declaram-se protestantes. Essas informações podem variar muito de acordo com a região do Brasil avaliada<sup>13</sup>.

A pesquisa nacional do aborto (PNA) observou que entre os anos de 2010 e 2016 a proporção de mulheres que realizaram o abortamento não se alterou muito e isso significa que esse problema de saúde pública chama atenção não só por seus grandes números de abortamento, mas também por seu grau de persistência durante os anos. Políticas brasileiras tratam isso com uma perspectiva religiosa e moral e respondem essa questão com criminalização e repressão policial<sup>14</sup>.

Uma pesquisa realizada compreendendo mulheres maiores de 35 anos que declararam que não possuíam religião, eram de cor não branca e tinham um emprego no momento, mostrou que o fator de não ter escolaridade influenciou os maiores níveis de indução do aborto. A baixa escolaridade e as mulheres não brancas estão indiretamente associadas à pobreza e conseqüentemente o maior risco do abortamento de forma insegura e com isso maior risco de morte<sup>5</sup>.

A escolaridade é um grande diferencial para as mulheres quando o assunto é comportamento reprodutivo, o acesso à educação se torna importante para que estas possam conhecer os métodos contraceptivos e aprender como utilizá-los de maneira correta. A PNA já evidenciou que nos grupos de mulheres com menor nível de escolaridade as taxas de aborto foram maiores. A proporção de abortamentos entre as mulheres com ensino médio completo foi menor quando comparado com aquelas que apenas tinham o ensino fundamental completo. Isso mostra cada vez mais a

necessidade do investimento na educação das mulheres brasileiras<sup>5</sup>.

Na PNA de 2016 foram entrevistadas 2002 mulheres alfabetizadas entre a idade de 18 a 39 anos, tendo como resultado que 13% (251) já fizeram pelo menos um aborto, dados parecidos com esse foram obtidos no ano de 2010 que o resultado mostrou a porcentagem de 15%. Quando a pergunta foi sobre ter abortado ao longo da vida o resultado foi maior entre as mulheres mais velhas, na faixa de 35 a 39 anos foi de aproximadamente 18%, entre 38 a 39 anos foi de 19%. Arredondando os números pode concluir que em 2016 aos 40 anos de idade quase uma em cinco mulheres já abortou (1 a cada 5,4)<sup>14</sup>.

No início da década de noventa uma mudança significativa ocorreu no quesito métodos para abortar, antes eram usadas substâncias lesivas à saúde como venenos, líquidos cáusticos ou injeções que acabaram saindo de cena para a entrada de um novo produto, o misoprostol. As taxas de morbidade e de hospitalizações pós aborto provocado tem seus números reduzidos desde então. Estudos longitudinais realizados anos antes da implementação do misoprostol observaram níveis bem elevados de histerectomia após aborto séptico. A análise de uma pesquisa fez o levantamento e obteve um resultado que até 24 semanas de gestação 88% das histerectomias foram realizadas devido a um procedimento inseguro e rudimentar com materiais perfurantes<sup>13</sup>.

O misoprostol foi desenvolvido primeiramente para o tratamento e prevenção de úlceras gastroduodenais por se comportar como um análogo da prostaglandina E. Posteriormente teve seu uso como ocitócico, ou seja, estimulante de contração uterina, dilatação do colo, e assim cada vez mais ganhou espaço na área obstétrica. Suas indicações são: indução do trabalho de parto, tratar e prevenir as hemorragias pós-parto, finalização de abortamento precoce e cuidados pós abortamento. Estudos brasileiros evidenciam que esse medicamento é hoje o principal meio para induzir o aborto nas mulheres no país, e o número de mulheres tratadas em hospitais públicos por complicações de abortos caiu cerca de 28% em 13 anos<sup>15,16</sup>.

Nos países onde o abortamento não é proibido, o uso desse medicamento, devidamente prescrito e utilizado de forma adequada junto a acompanhamento médico, é seguro e eficiente na interrupção da gestação não desejada, sendo o principal método utilizado no início da gestação<sup>15</sup>.

Estudos realizados em hospitais públicos de Fortaleza, Goiânia, Rio de Janeiro e Recife mostraram que a maioria das pacientes fez uso do medicamento misoprostol, e

estas apresentaram menos complicações quando comparadas às pacientes que utilizam outro método. Deve-se prestar atenção que mesmo com a redução de mortes e complicações causadas pelo abortamento após uso do misoprostol, sua utilização descontrolada e em altas doses pode provocar contrações uterinas tão intensas capazes de provocar ruptura uterina.

Ao usar o misoprostol a maioria das mulheres não irão apresentar qualquer indício de um abortamento provocado, chegando no hospital muitas vezes apenas para completar o esvaziamento uterino, e devido isso a subnotificação ainda tem seus números elevados<sup>16</sup>.

A eficácia do misoprostol como abortivo variou de 38 até 100%, e esse intervalo pode ter associação com a quantidade de fármaco que cada mulher utilizou. Os resultados mais satisfatórios foram obtidos quando a paciente utilizou mais de 600 mcg do fármaco que resultou em uma taxa de aborto de 90%, quando a dose foi de 800mcg ocorreu um aumento dessa taxa. Uma questão importante foi que tal medicamento foi utilizado até a 12<sup>o</sup> semana de gestação, já no período gestacional mais avançado não existe número confiável sobre a taxa de eficácia do medicamento<sup>17</sup>.

Nessa mesma época um grupo de pesquisadores levantaram a hipótese que misoprotol quando utilizado e insuficiente para provocar o aborto poderia trazer efeitos teratogênicos no feto. Aproximadamente durante 10 anos foram feitas pesquisas clínicas com estudos de diferentes campos médicos tentando relacionar o misoprostol com malformações fetais. Após essas pesquisas a principal sequela apresentada foi a síndrome de Moebius, esta é uma malformação caracterizada por paralisia de origem congênita de dois pares de nervos cranianos no feto. Sua manifestação clínica mais frequente é de estrabismo convergente e uma pobreza na expressão facial, pode ocorrer disfagia, disfonia, alterações na língua e palato ou até mesmo associação com outras síndromes genéticas<sup>13,15</sup>.

Apesar de todos esses estudos para correlacionar ambos, não há nada comprovado cientificamente. Muitas mulheres utilizaram mais de um método abortivo, danificando a real causa da malformação<sup>13,15</sup>.

A análise de uma pesquisa observou que a porcentagem de complicações era diretamente proporcional ao aumento das semanas gestacionais. Quando relacionado ao local, os hospitais, clínicas e consultórios tiveram seus níveis reduzidos de complicações quando comparada aos abortos feitos em casa. Foi bem maior a

porcentagem de mulheres com complicações após uso de sondas e agulhas comparadas às que usaram cureta, aspiração e medicamentos. Também foi analisada a frequência de acordo com a qualificação do profissional realizador do procedimento, onde constatou que as complicações foram 5 vezes menores quando realizadas por um médico em relação aos não profissionais e quando comparada aos enfermeiros esse número diminui para 3 vezes<sup>18</sup>.

Uma pesquisa feita em Campinas durante os anos de 2008 a 2009 entrevistou 543 mulheres internadas por conta de um aborto em dois hospitais<sup>16</sup>. Destas 259 foram identificadas como mulheres que certamente provocaram ou possivelmente o aborto. Sinais de infecção foram observadas em cerca de 35 mulheres (13,5%), complicações hemorrágicas ocorreram em cerca de 26 mulheres (10%), nos dois casos quem apresentou mais intercorrências alegaram que induziram o aborto. Nenhuma das participantes desta pesquisa apresentaram um quadro grave de sepse ou hemorragia não controlada que resultasse em histerectomia<sup>16</sup>.

As principais bactérias que estão associadas a uma infecção são tanto anaeróbias quanto aeróbias. As que merecem destaque são: *Streptococcus beta-hemolítico*, *Enterococcus spp*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus spp*, *Bacteroides fragilis* e *Clostridium spp*<sup>4</sup>. A infecção geralmente se inicia na cavidade uterina (endometrite) após alguma provável mobilização com materiais não estéreis e impróprios, podendo se estender a anexos (anexite), peritônio (peritonite) e ainda disseminar para via hematogênica resultando em um quadro de sepse<sup>4</sup>. O quadro clínico inicial pode variar de acordo com o grau de comprometimento que a infecção já se instalou. Quando é um quadro inicial as mulheres podem referir febre, sangramento vaginal discreto que pode ou não ter presença de material purulento, cólicas moderadas, útero doloroso a palpação, no toque vaginal o colo uterino pode já estar pérvio e doloroso a mobilização<sup>4</sup>. Nesse momento é importante fazer um exame especular observando a origem desse sangramento e procurar lesões no canal vaginal e vulva. Nos casos mais graves a paciente pode chegar já com o quadro de peritonite ou até mesmo sepse podendo evoluir para insuficiência renal e coagulopatia<sup>4</sup>.

Após a avaliação inicial a conduta pode ser clínica podendo evoluir para uma conduta cirúrgica, primeiramente deve-se internar a paciente, colher exames, tentar isolar os principais agentes causadores através da coleta do material cervical e hemocultura, correção do estado hemodinâmico, tratar o quadro a infeccioso e reparar

se necessário cirurgicamente as lesões e lacerações presentes<sup>14,16</sup>. Se houver sangramento moderado ou abundante decorrente de hipotonia ou atonia uterina deve-se realizar punção de uma veia calibrosa para dar início a reposição volêmica com soro fisiológico a 0,9% ou Ringer Lactato<sup>4</sup>. A administração de ocitocina em altas doses em solução salina também vai ser importante nesse momento inicial. Junto a isso deve-se iniciar o esquema de antibioticoterapia de larga escala visto que o agente etiológico costuma ser polimicrobiano com bactérias provenientes da flora vaginal e intestinal<sup>4</sup>.

As drogas mais utilizadas são ampicilina com sulbactam ou clindamicina em associação a gentamicina<sup>4</sup>. Caso a paciente possua algum grau de insuficiência renal pode trocar a gentamicina por uma cefalosporina de terceira geração como o exemplo da Ceftriaxona<sup>4</sup>. Se a endometrite for não complicada pode manter a antibioticoterapia parenteral até que a paciente fique assintomática e afebril por 48 horas, depois disso a paciente pode ter alta com o acompanhamento apenas ambulatorial<sup>4</sup>. Já nos casos de sepse o esquema terapêutico deve ser mantido por pelo menos 14 dias<sup>4</sup>.

A conduta cirúrgica está indicada nos casos: de restos ovulares demonstrados pela ultrassonografia necessitando de esvaziamento uterino por meio da aspiração manual ou com a cureta; laceração importante cervical vão necessitar de sutura e revisão do canal logo em seguida; perfuração uterina terá que seguir com uma laparotomia exploradora para uma completa revisão do útero e das vísceras abdominais e suas correções cirúrgicas; perfuração uterina associada a infecção a conduta é de histerectomia<sup>4,6,7</sup>. A histerectomia estará indicada nas formas disseminadas ou nos casos de refratariedade ao tratamento clínico<sup>4,6,7</sup>. De maneira geral deve dar preferência a histerectomia total preservando os anexos e paramétrios, e a radical deve ser feita quando anexos e paramétricos estiverem comprometidos. Se faz necessário conferir a caderneta de vacinação e caso a mulher não tenha feito a vacina de tétano deve-se realizá-la<sup>4,6,7</sup>.

As complicações do aborto feito de maneira insegura/clandestino podem levar a morte tanto quanto pode afetar as próximas gestações, aumentando o risco de prematuridade, gravidez ectópica, abortamento espontâneo, baixo peso ao nascer e infertilidade por deformidade de cavidade uterina<sup>4</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Ao finalizar essa revisão bibliográfica e refletir sobre o tema, é possível afirmar que o abortamento é sim um problema de saúde pública, e é um problema no qual



podemos tentar amenizar de diversas formas. Uma parte dos grupos analisados dessas mulheres não estavam utilizando métodos contraceptivos ou estavam utilizando de maneira inadequada e isso fez pensar da necessidade da educação de como funcionam esses métodos e como usá-los de maneira correta.

Observa-se que com a entrada do misoprostol no mercado o número de complicações foi reduzido, e com isso o uso de objetos mais invasivos e precários foram perdendo seu lugar como método abortivo.

Nos países onde o aborto é legalizado também há uma redução no número de morte entre as mulheres, visto que essas podem realizar o procedimento de maneira segura e acompanhada por profissionais de saúde adequados.

Mesmo com a leitura dos diversos artigos encontrados nas plataformas eletrônicas não se pode chegar a um consenso de quem são essas pessoas que abortam. Com a sua ilegalidade no Brasil torna-se difícil a obtenção de dados para pesquisas e para fazer um levantamento dos verdadeiros números concretos das mulheres.

O abortamento existe e muitas mulheres morrem tentando provocá-lo, essas não são as pessoas que importam na sociedade, são aquelas negligenciadas pela população, são negras, pobres, da periferia, sem acesso à educação e informação. As mulheres ricas, abortam todos os dias, nas clínicas particulares pagando muito pelo procedimento mas fazem isso com o melhor profissional, com os melhores remédios e o melhor acompanhamento que o dinheiro pode dar. Por isso o abortamento sim é um problema de saúde pública que deve ser resolvido, a saúde é direito de todos e devemos lutar por ela.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vieira EM. The question of abortion in Brazil. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia : revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Jun 7];32(3):103–4.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de ações programáticas estratégicas. *Atenção Humanizada ao abortamento*. 2. ed. Brasília: Editora Ms; 2011. 62 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos; Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos - Caderno nº 4)
3. Anjos KF, Santos VC, Souza R, Eugênio BG. Aborto e saúde pública no Brasil: reflexões sob a perspectiva dos direitos humanos. *Saúde em Debate*. 2013; 37(98): 504-515.
4. Zugaib M, Zugaib *Obstetrícia*, 4ª ed, Barueri SP, Manole Ltda, 2020.



5. Leal MG, Lima DS, Nascimento MG, Cunha KJB, Lacerda LM, Lacerda JN, et al. Abortamento no Brasil: características sócio-demográficas e fatores condicionantes aos riscos associados com a mortalidade materna. *Rev. Uningá*. 2019; 56(S2): 255-267.
6. Traina E. Caso Complexo 4 Maria do Socorro Fundamentação Teórica: Abortamento. [Especialização em saúde da família]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; [data desconhecida]. 6 p.
7. Febrasgo. Malformações Uterinas e Gravidez [internet]. São Paulo: Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2018.
8. Moraes LR. A legislação sobre o aborto e seu impacto na saúde da mulher. *Senatus*. 2008; 6(1): 50-58.
9. Defensoria Pública do Estado de São Paulo. Núcleo Especializado de Promoção e Defesa dos Direitos da Mulher. Direitos Reprodutivos: "Aborto Legal" [Folheto]. São Paulo: Defensoria Pública do Estado de São Paulo; 2018.
10. Simoneti, RM. Legislação Brasileira sobre o aborto: conhecimento e opinião de tocoginecologistas [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2004. 75f.
11. Cecatti JG, Guerra GV de QL, Sousa MH de, Menezes GM de S. Abortion in Brazil: a demographic approach. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*. 2010;32(3):105–11.
12. Bertolani GBM, Oliveira EM. Mulheres em situação de abortamento: estudo de caso. *Saúde Soc*. 2010; 19(2): 286-301.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Aborto e saúde pública no Brasil: 20 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
14. Pesquisa Nacional de Aborto 2016. *Revista Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2017 Feb [cited 2021 Jun 8];22(2):653–60.
15. Corrêa MCDV, Mastrella M. [Abortion and misoprostol: health practices and scientific controversy]. *Ciencia & saude coletiva* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Jun 8];17(7):1777–84.
16. Silva DFO, Bedone AJ, Faúndes A, Fernandes AMS, Moura VGAL. Aborto provocado: redução da frequência e gravidade das complicações. Consequência do uso de misoprostol? *Rev. Bras. Saúde Matern*. 2010; 10(4): 441-447.
17. Mengue SS, Dal Pizzol T da S. Misoprostol, abortion and congenital malformations. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia:Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*. 2008;30(6):271–3.
18. Hardy E, Alves G. Complicações pós-aborto provocado: fatores associados. *Cad. Saúde Públ*. 1992; 8(4): 454-458.

# ELETROCONVULSOTERAPIA NA GESTAÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA

## *ELECTROCONVULSIVE THERAPY OF PREGNANCY: LITERATURE REVIEW*

---

*Victor Tadeu Viegas Vieira<sup>1</sup>; Ana Paula Vieira dos Santos Esteves<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. @vieiraviegasvictor@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. anapaulaesteves@unifeso.edu.br

### RESUMO

**Introdução:** A eletroconvulsoterapia (ECT) foi introduzida antes da psicofarmacologia no final da década de 30. Tem como base a geração de convulsões. Com o desenvolvimento das medicações psicotrópicas, houve importante redução do uso da ECT. Surgiu certo estigma com relação ao “eletrochoque”, pois em determinados locais e em algumas situações históricas foi mal utilizado. O uso da ECT para tratamento de diversos transtornos psiquiátricos da gravidez foi identificado como uma estratégia terapêutica segura e eficaz. **Objetivo:** Expor as evidências acerca da ECT na gestação baseado em evidências científicas; abordar o uso da ECT como alternativa na gestação. **Métodos:** Abordagem quantitativa, revisão na literatura, descritiva e comparativa, estratégia PICO para busca de evidências científicas, utilizando os DeCs: eletroconvulsoterapia, psicotrópicos, gestação e o operador booleano “AND” para realizar o chaveamento e busca nas bases de dados *Lilacs, Medline, Pubmed e Scielo*, nos últimos 5 anos, idioma português e inglês, em busca das melhores evidências científicas sobre o tratamento em gestantes. Foram utilizados os seguintes fatores de exclusão: estudos com animais; estudos de diagnóstico e/ou epidemiologia; e amostras com dados inconsistentes. **Resultados:** A amostra final foram 17 artigos científicos e os principais protocolos sobre o tema, onde as evidências presentes nos ensaios clínicos randomizados (ECRs), nas revisões e nos consensos apontam que a ECT na gestação é uma potente possibilidade terapêutica para os casos recomendados. **Conclusões:** A ECT na gestação tem eficácia comprovada e segurança relativa estabelecida, sua prática deve estar apoiada em diretrizes clínicas. **Palavras-chave:** “Eletroconvulsoterapia”; “Gestantes”; “Psiquiatria”.

### ABSTRACT

**Introduction:** Electroconvulsive therapy (ECT) was introduced before

psychopharmacology in the late 1930s. It is based on the generation of seizures. With the development of psychotropic medications, there was an important reduction in the use of ECT. A certain stigma arose in relation to “electroshock”, because in certain places and in some historical situations it was misused. The use of ECT for the treatment of various psychiatric disorders of pregnancy has been identified as a safe and effective therapeutic strategy. **Objective:** To expose evidence about ECT in pregnancy based on scientific evidence; address the use of ECT as an alternative in pregnancy. **Methods:** Quantitative approach, literature review, descriptive and comparative, PICO strategy to search for scientific evidence, using DeCs: electroconvulsive therapy, psychotropic drugs, pregnancy and the Boolean operator "AND" to perform keying and search in Lilacs, Medline databases, Pubmed and Scielo, in the last 5 years, Portuguese and English, in search of the best scientific evidence on the treatment of pregnant women. The following exclusion factors were used: animal studies; diagnostic and/or epidemiology studies; and samples with inconsistent data. **Results:** The final sample consisted of 17 scientific articles and the main protocols on the subject, where the evidence present in randomized clinical trials (RCTs), in reviews and in consensus points out that ECT during pregnancy is a potent therapeutic possibility for the recommended cases. **Conclusions:** ECT in pregnancy has proven efficacy and established relative safety, its practice must be supported by clinical guidelines. **Keywords:** “Electroconvulsive therapy”; “Pregnant women”; "Psychiatry".

## INTRODUÇÃO

A medicina é uma ciência em constante evolução. Conforme os estudos novos avançam, novas terapêuticas são propostas ou revisadas visando o aperfeiçoamento no cuidado dos pacientes. A psiquiatria percorreu um longo e difícil caminho até se tornar uma ciência autônoma. Diversas foram as tentativas de se compreender a psicopatologia dos transtornos, bem como, propor intervenções terapêuticas eficazes e seguras.

A psiquiatria surge no Brasil, enquanto especialidade médica, no final do século XIX. O surgimento da ECT no Brasil ocorre na década de 40, apresentado pelo professor Pacheco e Silva. A ECT, desde sua criação, vem sofrendo diversas modificações na sua técnica e utilização, sendo uma das mais importantes mudanças, o uso de anestesia com fármaco de curta duração durante sua realização. <sup>1</sup>

A ECT é reconhecida como um método seguro e eficaz que consiste na indução de um estado convulsivo através de corrente elétrica calculada realizada sob indução

anestésica, no entanto ainda possui uma frequência de uso baixa, possivelmente devido a enganos, preconceitos e de uma avaliação anacrônica em relação a seu uso, uma vez que essa prática carrega o estigma de quando era usada sem critérios e com caráter, por vezes, punitivo sendo até mesmo utilizada como instrumento de tortura. <sup>1</sup>

Trata-se de um dos tratamentos mais antigos em psiquiatria no manejo de transtornos mentais, baseando-se na geração de convulsões generalizadas que estimulam o tecido cerebral através de uma corrente elétrica. Seu uso foi introduzido antes do surgimento da psicofarmacologia. Apesar do reflexo negativo gerado pelo cinema e dramaturgia, abordando historicamente seu uso em determinados locais e em algumas situações históricas sem fins terapêuticos, mas punitivos, causando evitação e estigmatização por parte da sociedade e especialistas.<sup>2</sup>

Na gestação, os transtornos psiquiátricos podem permanecer presentes, serem agravados ou surgirem nesta fase vulnerável como condição associada a própria gestação, impondo um ônus à sociedade e principalmente ao paciente e sua família. Nesse sentido, o tratamento de uma paciente grávida torna-se um desafio devido à possibilidade de efeitos adversos da utilização de medicações na paciente e no feto. <sup>3</sup>

A descompensação do quadro psiquiátrico e o não controle do distúrbio durante a gestação podem culminar em desfechos obstétricos negativos. Devido ao elevado potencial de efeitos colaterais das medicações psiquiátricas, o uso de fármacos, por vezes, deve ser descontinuado. Apesar disso, em casos graves nem sempre isso é possível. Nesse sentido, a ECT pode ser uma alternativa eficaz para o tratamento de diversas condições psiquiátricas. <sup>4</sup>

A ECT demonstrou ser segura e eficaz durante todos os trimestres da gestação, porém é importante frisar que o médico assistente e sua equipe devem ponderar riscos e benefícios da utilização da técnica, trabalhando de forma interdisciplinar e envolvendo uma equipe multidisciplinar, antes de considerar seu uso. <sup>3</sup>

## OBJETIVOS

**Primário:** Reunir em um só trabalho as evidências acerca da ECT no tratamento de gestantes com diversos transtornos psiquiátricos baseado em evidências.

**Secundário:** Expor o uso da ECT como alternativa ao tratamento medicamentoso durante a gestação.

## MÉTODO

O estudo é uma revisão de literatura, realizada através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Optou-se por este tipo de revisão por caracterizar-se, em uma síntese rigorosa das pesquisas encontradas nas bases e possibilitar descrever a eficácia da intervenção para o questionamento realizado; uma revisão abrangente, imparcial e reproduzível. Esta foi desenvolvida através da busca na literatura definida pelos descritores e operadores booleanos de cada base; elegibilidade dos estudos pela aplicação dos critérios de inclusão e exclusão; avaliação de cada publicação; coleta dos dados; síntese dos dados (sem metanálise); redação e publicação dos resultados.

Fatores de exclusão para a seleção dos artigos incluíram: estudos que tratassem de animais; estudos que não se incluísem na área de ciências da saúde; estudos que tratassem exclusivamente de diagnóstico e/ou epidemiologia da doença; e amostras com dados faltando.

A partir dos termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Eletroconvulsoterapia” e “Gestantes”; e dos *Medical Subject Headings* (MeSH): “Eletroconvulsoterapia na gestação” e “Psiquiatria”, foram construídos as chaves e os cruzamentos de grupos de descritores e operadores da lógica booleana de cada base, resultando no máximo alcance de conteúdo nas bases de dados: pubmed, *lilacs* e *scielo*, mediante chaveamento dos termos com o operador booleano “AND”.

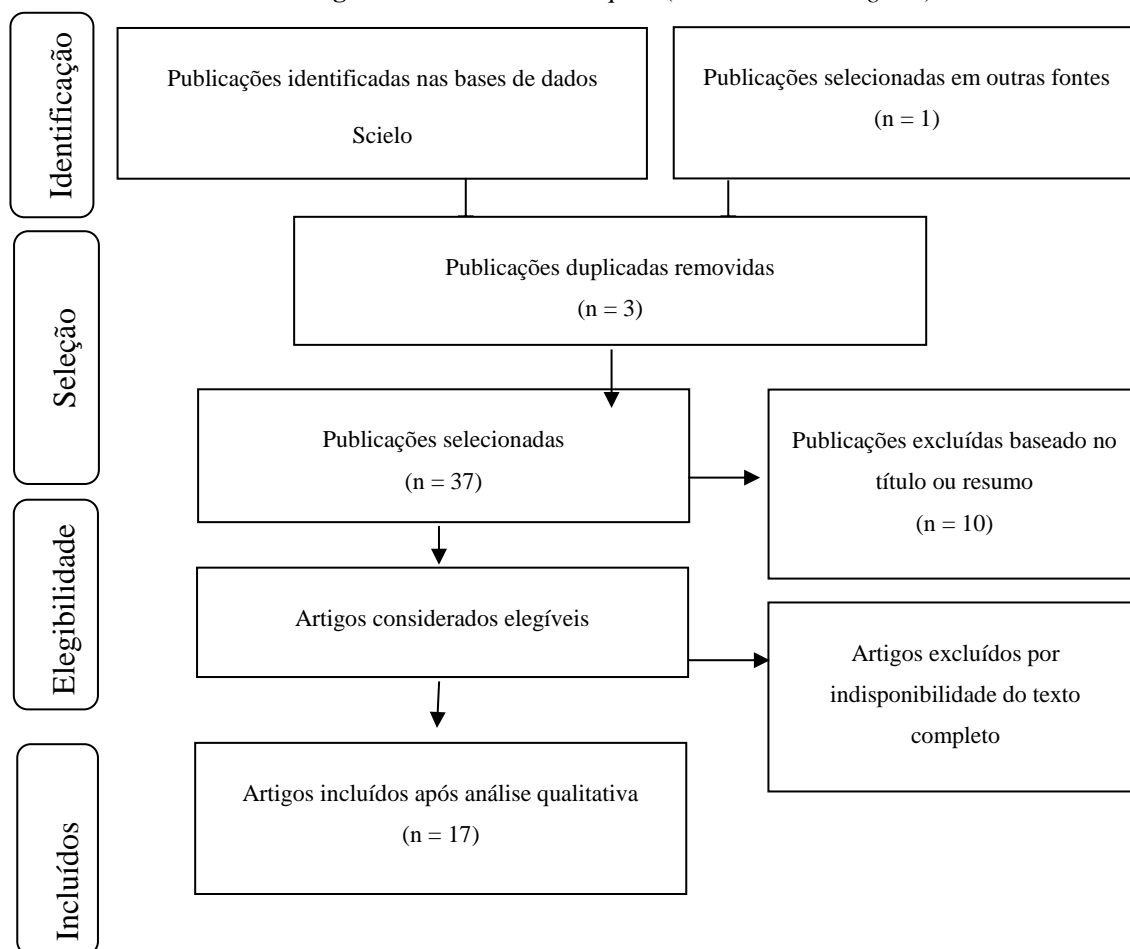
A partir dos descritores mencionados, foram aplicados, nas plataformas de pesquisa os seguintes filtros: texto completo e gratuito; revisão sistemática; estudo realizado em humanos; últimos 7 anos (2014 - 2021); nos idiomas português, inglês e alemão. Desse modo, no Pubmed a pesquisa resultou em 31 artigos e destes, 12 foram selecionados. Na *Scielo* a pesquisa resultou em 15 artigos e destes, 3 foram selecionados. Na plataforma *Google Scholar* a pesquisa resultou em 10 artigos e destes 2 foram selecionados. Desta forma, foram selecionados 17 artigos.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão que norteariam a seleção da amostra ao relevar artigos científicos que abordassem o tema que é a ECT na gestação. Os critérios de exclusão adotados foram para as pesquisas que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, e não uma pesquisa direta com seres humanos, o presente estudo não suscitou riscos de qualquer natureza relacionada ao

público-alvo ou aos profissionais de saúde e dispensou a necessidade de aprovação de um comitê de ética em pesquisa. A amostra final foi composta por 17 artigos científicos, além dos principais protocolos vigentes sobre o tema, sendo que todos foram selecionados devido ao conteúdo que possuem e foram utilizados para a confecção do trabalho.

**Figura 1:** Protocolo de Pesquisa (*PRISMA FlowDiagram*).



Fonte: elaborado pelo autor

## RESULTADO

Devido ao grande número de tópicos a respeito do tema, o presente estudo resultou de um grande esforço para a seleção das pesquisas que apresentassem dados condizentes e que fossem realmente relacionados com os objetivos do trabalho. As revisões e os consensos apontam que a ECT na gestação é uma potente possibilidade terapêutica para os casos recomendados.

Autores	Título do Artigo	no	Revista de publicação	Resultado
---------	------------------	----	-----------------------	-----------

Miranda JS, Guimarães JCS, Santos TM, Brandão APL, Santos TCF, Peres MAA <sup>1</sup>	1.Convulsoterapias na prática psiquiátrica brasileira	019	Historical Research Article	A psiquiatria passou a apostar na prática da ECT entre a década de 20 a 40.
Gul IG, Eryilmaz G, Sayar GH, Ozten E, Arat MM, Tarhan N. <sup>2</sup>	2. Evaluation of the efficacy of the continuation electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia	014	Revista de Psiquiatria Clínica	Há melhor resposta a farmacoterapia quando esta associada a ECT.
Shiozawa P, Trevizol A, Bernardon RR., Cordeiro Q. <sup>3</sup>	3.Electroconvulsive therapy for a psychotic adolescent during the first trimester of pregnancy: case study	015	Trends in Psychiatry and Psychotherapy	A ECT pode ser alternativa ao tratamento de diversas condições na gravidez.
Yudofsky e Gabbard. Mark SG, Nahas ZH, Borckardt JJ, Anderson B, Foust MJJ. <sup>4</sup>	4.Tratado de Psiquiatria Clínica 5 Ed: Hales,	012	Revista Brasileira de Psiquiatria Clínica	Distúrbio psiquiátrico pode culminar em desfecho obstétrico negativo.
Guimarães JCDS, Santos BLD, Aperibense PGGs, Martins GDCS, Peres MAA, Santos TCF. <sup>5</sup>	5.Electroconvulsive therapy: historical construction of nursing care (1989-2002)	018	Revista Brasileira de Enfermagem	Reforma Psiquiátrica brasileira possibilitou o debate crítico do uso da ECT.
Ravesteyn LM, Berg MPL, Hoogendijk WJG, Kamperman AM. <sup>6</sup>	6.Interventions to treat mental disorders during pregnancy: A systematic review and multiple treatment meta-analysis	017	Journal Plos One	É importante abordar distúrbios psiquiátricos na gestação
Ward HB, Fromson JA, Cooper JJ, Oliveira G, Almeida M. <sup>7</sup>	7.Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature	018	Archives of Women's Mental Health	ECT é eficaz para o tratamento de condições psiquiátricas na



	review and proposed clinical protocol			gestação.
Silva, A. G., & Nardi, A. E. <sup>8</sup>	8.Diretrizes AMB de Eletroconvulsoterapia	016	Associação Brasileira de Psiquiatria	A ECT é considerada eficaz e segura.
Gazdag G, Ungvari GS. <sup>9</sup>	9.Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong.	019	World J Psychiatry	A ECT é considerada uma das opções terapêuticas mais polemicas da história.
Rose S, Dotters-Katz SK, Kuller JA. <sup>10</sup>	10.Electroconvulsive Therapy in Pregnancy: Safety, Best Practices, and Barriers to Care	020	Obstetrical & Gynecological Survey	A depressão é o distúrbio mais comum na gestação.
Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. <sup>11</sup>	11.Electroconvulsive Therapy in Depression.	018	Psychiatric Clinics of North America,	A ECT, por vezes, é superior a terapia farmacológica.
Chawla N. <sup>12</sup>	12.Anesthesia for Electroconvulsive Therapy.	020	Anesthesiol Clin.	Necessita-se mudanças em relação aos cuidados na ECT.
Torring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Ostergaard SD. <sup>13</sup>	13.The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis.	017	Acta Psychiatrica Scandinavica	A mortalidade relacionada ao uso da ECT é um evento raro.
Leiknes KA, Cooke MJ, Schweder J, Harboe I, Hoie B. <sup>14</sup>	14.Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies.	015	Arch Womens Ment Health	A ECT durante a gestação deve ser avaliada criteriosamente.
Zilles-Wegner D, Trost S, Walliser K, Sageer L, Horn S, Ernst M. <sup>15</sup>	15.Elektrokonvulsionstherapie in der Schwangerschaft: Fallbericht und	021	Interdisziplinäre Behandlungsvorschläge Nervenarzt	Eventos adversos correspondem aos riscos associados a transtornos mentais

				graves.
Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. <sup>16</sup>	16.An Overview of Reviews on the Safety of Electroconvulsive Therapy Administered During Pregnancy.	019	Journal of Psychiatric Practice	A ECT na gestação é relativamente segura.
Grover S, Sikka P, Saini SS, Sahni N, Chakrabarti S. <sup>17</sup>	17.Use of modified bilateral electroconvulsive therapy during pregnancy: A case series.	017	Indian J Psychiatry	Embora eficaz e segura a ECT é considerada como último recurso de tratamento durante a gestação.

## DISCUSSÃO

O entendimento da história da psiquiatria, bem como, do início da utilização da ECT como alternativa ao tratamento das afecções mentais, torna-se fundamental para a melhor compreensão de sua aplicação atual. Até a segunda metade do século XX, vigorou-se o modelo assistencial psiquiátrico de colônia agrícola, que tinha como ideologia a alienação mental, tendo como sua principal característica a manutenção da pessoa com transtorno mental isolada do ambiente social. Dessa forma a ideologia alienista embasada na concepção de privação do contato social se fez presente com a tentativa de colocar estes como pilares fundamentais no tratamento da doença mental, com o entendimento de que a vida urbana poderia promover um desamparo a esses indivíduos e propiciaria um cenário pouco efetivo para assistência a perturbação mental. Assim, a inserção do indivíduo em um novo ambiente, distanciando-o da realidade urbana e afastando da perturbação social inerente ao meio urbano, propiciaria um contexto bucólico de vida rural mais acolhedor que capacitaria o trabalho rural como um possível dispositivo terapêutico na assistência à saúde mental.<sup>5</sup>

Uma gama de alternativas de tratamento dos transtornos mentais já foi proposta, dentre elas as técnicas convulsivas, originadas ainda no modelo manicomial. Segundo relatos históricos, essa terapia originou-se de um experimento realizado na década de 30 por um psiquiatra húngaro, que percebeu uma remissão dos sintomas psicóticos na epilepsia induzida por convulsões. Inicialmente, o estado convulsional epilepiforme era

desencadeado pela administração de fármacos, como a cânfora ou cardiazol, porém tratava-se de um método com difícil controle podendo apresentar graves reações adversas. No ano de 1937, outros dois neuropsiquiatras nascidos em território italiano utilizaram ondas elétricas pela primeira vez para induzir o episódio convulsivo e, a partir desse momento, o uso da técnica da ECT passou a substituir o uso de medicamentos para gerar convulsões, principalmente no tratamento das psicoses, uma vez que as ondas de choque elétrico ofereciam um melhor manejo das convulsões. No entanto, somente anos depois, entre as décadas de 50 e 70, foi que a ECT se consagrou como uma alternativa, sendo muito utilizada nas instituições psiquiátricas brasileiras e aplicada no tratamento de diversos distúrbios, mesmo que seu mecanismo de ação e suas indicações terapêuticas não tivessem sido completamente esclarecidas.<sup>5</sup>

A partir de diversos estudos, nota-se que durante a gestação, as pacientes podem apresentar uma grande variedade de sintomas psiquiátricos, que podem se sobrepor às alterações fisiológicas próprias da gravidez, sendo fundamental uma avaliação minuciosa envolvendo a história patológica pregressa com o intuito de investigar a existência de antecedentes psiquiátricos para melhor abordagem da gestante em questão, evitando dessa forma fatores confusionais. Além disso, é importante o acompanhamento da adaptação ao tratamento devido a grande influência adversa dos distúrbios mentais e o maior risco dessas pacientes apresentarem comportamentos ameaçadores à saúde da mãe, como: hábito tabágico, uso de substâncias ilícitas, recusa alimentar com conseqüente desnutrição e evitação de cuidados obstétricos. Foi observado também que os efeitos mais importantes dos transtornos mentais maternos no feto ocorrem no período que compreende a metade da gestação e estão mais associados a desfechos obstétricos adversos, como por exemplo: baixo peso ao nascimento, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e prematuridade. Com o intuito de oferecer maior proteção ao feto, é importante também pesar o risco-benefício potencial de abordar o transtorno mental materno com medicações psicotrópicas levando-se em conta os possíveis efeitos adversos.<sup>6</sup>

A partir disso, diversas modalidades terapêuticas foram tentadas ao longo de décadas, uma vez que se observava que transtornos psiquiátricos quando presentes na gestação podem predispor ao binômio mãe-feto potenciais conseqüências negativas caso não sejam tratados de forma adequada. O arsenal terapêutico disponível inclui a terapia farmacológica, psicoterapia e ECT. A ECT é considerada uma alternativa eficaz

e relativamente segura para o tratamento de muitos transtornos psiquiátricos durante a gestação quando bem indicada. Além disso, trata-se de uma alternativa relevante quando se tem como objetivo o alívio rápido da sintomatologia, como em quadros depressivos graves com potencial risco suicida ou psicose aguda que possa causar prejuízo na capacidade da mãe de cuidar de si mesma, quando a mesma apresenta potencial auto lesivo ou quando os sintomas psiquiátricos apresentarem refratariedade ao manejo farmacológico.<sup>7</sup>

A ECT, sem dúvida, é uma das alternativas terapêuticas mais polêmicas da história da psiquiatria, sendo que muito de seus opositores apoiam-se na prerrogativa de que não existem evidências robustas de seu mecanismo de ação, declarando a técnica como fruto de um obscurantismo científico. Ao longo do tempo, diversas hipóteses se propuseram a explicar o mecanismo de ação, porém desde o início do uso deste procedimento na prática clínica seu mecanismo de ação é ainda pouco compreendido. Três são as teorias mais aceitas: a teoria da crise convulsiva generalizada, teoria combinada anatômico-ictal e a neuroendócrina. A primeira tem como base a hipótese que o efeito se deve a indução de uma crise convulsiva generalizada. Por outro lado, a teoria neuroendócrina apoia-se na prerrogativa de que a ECT é capaz de restaurar o sistema neuroendócrino que se encontra disfuncional, sendo essa muito aceita atualmente. A explicação ocorre uma vez que a ECT poderia induzir uma grande liberação de hormônios e neuropeptídeos, dentre eles a adrenocorticotrofina (ACTH), prolactina, vasopressina e neuropeptídeo Y, sendo que todas essas substâncias citadas estão relacionadas ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que estaria desregulado em determinadas patologias psiquiátricas. A teoria combinada chamada de anatômico-ictal demonstra que a atividade ictal poderia induzir efeitos neurotróficos no sistema límbico. Além disso, alguns estudos que analisaram 12 pacientes deprimidos com exames de ressonância magnética sendo realizados antes e após 7 dias de uma série de sessões de ECT identificaram um volume aumentado do hipocampo de forma bilateral. Há também um breve relato de caso que demonstrou aumento dos níveis de BDNF em um paciente com diagnóstico de esquizofrenia refratária ao tratamento medicamentoso, após o uso de ECT, evidenciando melhora clínica correlacionada. De fato, embora haja ainda uma carência de melhores esclarecimentos em relação ao mecanismo de ação envolvido, este fato não anula as evidências de eficácia do seu uso demonstrada por diversos estudos e por diferentes desenhos de estudo envolvidos.<sup>8</sup>

De fato, o mecanismo de ação da ECT ainda necessita de mais estudos para ser completamente elucidado. Alguns artigos sugerem outras teorias explicativas embasadas nos efeitos em neurotransmissores, particularmente nos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico. Existe também a hipótese de que a depressão confere um estado pró-inflamatório, e, dessa forma, a ECT atuaria sobre diversas citocinas, tratando assim o quadro inflamatório, resultando em estabilização do humor. Outras evidências clínicas indicam que o pico hipertensivo durante as sessões de ECT aumenta a permeabilidade transitória da barreira hematoencefálica e assim determinam seu efeito terapêutico. Finalmente, as descobertas recentes mais promissoras elucidam o papel da ECT na gênese do transtorno mostrando que o uso da técnica poderia causar mudanças estruturais no cérebro com base na teoria de neuroplasticidade cerebral.<sup>9</sup>

Apesar de ter seu mecanismo de ação ainda não completamente elucidado, diversos estudos demonstraram elevada eficácia em determinadas indicações clínicas, podendo ser considerada como tratamento de primeira linha em casos de refratariedade ao tratamento medicamentoso de algumas condições psiquiátricas como: depressão maior grave refrataria, desnutrição grave associada a recusa alimentar devido a quadro depressivo subjacente, estado catatônico, doença resistente ao tratamento medicamentoso, alto risco de suicídio, agitação psicomotora associada a quadro psicótico, desnutrição ou desidratação grave que ameacem a vida associado a quadro psiquiátrico. Ao longo do tempo, houveram diversos avanços no método anestésico utilizado no procedimento e na execução da técnica que aumentaram a segurança da aplicação da ECT, atualmente possuindo taxas de mortalidade muito baixas quando comparada com qualquer procedimento realizado sob anestesia geral, apresentando 2 mortes por 100.000 procedimentos. Os estudos demonstram alguns riscos associados à ECT, aplicada na população de um modo em geral, dentre elas: pneumonia por aspiração, complicações cardiopulmonares da anestesia geral, fraturas em pacientes portadores de osteoporose, lesões orais e na língua, mialgias. Dentre os efeitos adversos mais comuns associados a execução da ECT estão: mialgias, cefaleias, náuseas e amnésia temporária. Soma-se a isso o fato de que a ECT possui algumas contraindicações absolutas, conforme relatado nos estudos, como: insuficiência cardíaca descompensada e aumento da pressão intracraniana.<sup>10</sup>

Assim como qualquer outra intervenção terapêutica, a ECT possui benefícios e malefícios, devendo ser pautada por uma avaliação técnica e rigorosa para a prescrição

do procedimento, sem levar em conta aspectos pessoais e de julgamento moral, colocando as evidências científicas em primeiro plano e pautando a decisão médica. A ECT é colocada atualmente por diversos estudos como uma opção terapêutica eficaz, podendo ser superior à farmacoterapia, por exemplo, para o tratamento de depressão maior, conforme observado em uma meta-análise publicada na revista the Lancet. A ECT é também um tratamento que leva a taxas de recidivas menores dos episódios graves, reduzindo o número de readmissões em hospitais. Observou-se também de forma longitudinal e retrospectiva, que em uma determinada amostra envolvendo cerca de 24 pacientes deprimidos, o número de internações e o tempo de permanência hospitalar analisados em um período de 3 anos foi exponencialmente. Seus efeitos adversos possuem maior relação com a tolerabilidade do que com a segurança, sendo seu uso, de uma forma geral, considerado seguro. Diversos estudos demonstraram baixas taxas de mortalidade, em uma revisão sistemática recente e robusta, a qual analisou dados de 766.180 tratamentos com ECT em cerca de 32 países, demonstrando uma taxa de mortalidade de 2,1 por 100.000 tratamentos. Atribui-se a isso uma série de mudanças e avanços que o procedimento obteve ao longo do tempo, principalmente no que se refere à anestesia.<sup>11</sup>

Com o passar dos anos de sua utilização, avanços da tecnologia e desenvolvimento de um maior número de estudos, a ECT tornou-se mais segura. Algumas evidências atuais trazem mudanças e recomendações com relação ao uso da anestesia e cuidados que devem ser tomados durante o procedimento em questão, sendo fundamental a realização de uma avaliação cuidadosa e criteriosa pré-operatória com o intuito de identificar e estabilizar possíveis complicações cardiovasculares, classificando os pacientes segundo o risco potencial. A partir disso, diversos estudos foram realizados com o objetivo de identificar intervenções e cuidados que quando aplicados possam diminuir o risco de complicações e aumentar a segurança do procedimento em questão. Dentre as recomendações estão: controle das vias aéreas devendo ser realizado por ventilação com bolsa e máscara. A droga de escolha para indução anestésica é o Metohexital, porém o propofol, cetamina e o etomidato podem ser usados como alternativas seguras. O relaxante muscular de escolha que normalmente é utilizado com eficácia é a succinilcolina. Os cuidados que podem ser realizados para evitar a bradicardia associada à convulsão, ocorrem a partir do uso de anticolinérgicos. Além disso, é relatado que o tratamento precoce da hipertensão é

fundamental, de preferência com drogas de curta duração. Por fim, outra recomendação relevante para evitar o delírio pós-procedimento, cefaleia, bem como possíveis comprometimentos cognitivos, é o uso, caso haja possibilidade, da ECT unilateral e propofol. Os autores também enfatizam que os cuidados relacionados a anestesia, assim como as recomendações relatadas devem ser individualizadas e ajustadas de acordo com cada caso.<sup>12</sup>

No que diz respeito a segurança do uso da técnica, muitas vezes colocada em questão por críticos de seu uso, alguns estudos demonstram, dentre eles uma revisão sistemática robusta, que o uso da ECT possui uma mortalidade extremamente baixa. Essa revisão analisou um recorte de 766.180 tratamentos de ECT realizados ao longo de um período de 40 anos em países desenvolvidos e em desenvolvimento incluindo quatro continentes, observando uma taxa de mortalidade estimada de 2,1 por 100.000 tratamentos. Os autores ainda ponderam o fato de que ao interpretar os dados desta revisão deve ser levado em conta o fato de que a ECT é frequentemente indicada para pacientes portadores de distúrbios mentais graves e que não toleram a terapia farmacológica devido a condições médicas gerais debilitantes, principalmente de origem cardiovascular ou para indivíduos com doenças ameaçadoras à vida, como a catatonia, síndrome extrapiramidais graves ou desnutrição grave. Nesse sentido, esses pacientes possuem um maior risco de morte, independente da técnica e dessa forma essas condições podem atuar como fatores de confusão na associação entre ECT e mortalidade, superestimando a mortalidade geral relacionada ECT na amostra.<sup>13</sup>

Conforme observado no manejo de outras patologias clínicas não-psiquiátricas durante o período gestacional, diversos medicamentos não podem ser considerados como alternativa em grávidas e, dessa forma, alternativas terapêuticas não consideradas como primeira linha fora da gestação devem ser avaliadas. Nesse sentido, a ECT surge como alternativa para o tratamento de distúrbios mentais durante esse período, levando em conta certos cuidados e indicações. No que diz respeito ao uso da ECT durante a gestação, embora diversos estudos demonstrem segurança e eficácia do método, a ECT deverá ser utilizada com cautela durante a gravidez, tratando-se apenas de uma alternativa em casos refratários a outras modalidades terapêuticas, bem como em casos graves que ameaçam o bem-estar da mãe e do feto. A partir disso, deve-se sempre ponderar os riscos e benefícios potenciais do tratamento com ECT, tendo em consideração o binômio mãe-feto, devendo informar de forma obrigatória aos pacientes



e acompanhantes a respeito de todos os possíveis riscos envolvidos na execução da técnica. Em relação ao ambiente e a equipe que irá executar o procedimento, é de fundamental importância para eficácia terapêutica, o trabalho multiprofissional e interdisciplinar contando com uma equipe de especialistas qualificados.<sup>14</sup>

Um dos principais receios quando se utiliza qualquer terapia durante a gestação é, sem dúvida, o risco de possíveis complicações fetais implicadas a partir da intervenção realizada, devendo-se atentar para complicações que possam ser evitadas a partir de cuidados durante a aplicação terapêutica, assim como, as que não possam ser evitadas podendo tornar o uso de determinado fármaco ou técnica proibitivos em determinado período gestacional ou por toda a gestação. Nesse sentido, é preciso considerar que nenhum efeito teratogênico é esperado da estimulação elétrica, conforme demonstrado em diversos artigos. Quando observamos a utilização da ECT sob a ótica neonatal, a aplicação anestésica é que possui maior probabilidade de representar um risco potencial para o feto. É dessa forma que a agência sanitária regulamentadora norte-americana (FDA) alerta possíveis prejuízos no desenvolvimento do cérebro no feto, como também, em bebês prematuros e recém-nascidos, para o uso no último trimestre, ao mesmo tempo que expressa que a anestesia individual, assim como, a de curta duração provavelmente não possuem efeito negativo no neurodesenvolvimento. Além disso, a FDA indica que as gestantes não devem retardar um procedimento necessário quando bem indicado. Um estudo robusto, multicêntrico prospectivo não demonstrou anormalidades relevantes 2 a 5 anos após as intervenções anestésicas. Para indicação do uso deve-se levar em consideração: a presença de uma indicação clínica precisa, avaliação cuidadosa de riscos e benefícios e a possibilidade de oferecer ambiente seguro com trabalho interdisciplinar envolvendo especialistas com experiência na área para aplicação da técnica. Atendidas estas condições, não há razão para renunciar a utilização da ECT durante a gestação.<sup>15</sup> Além disso, outros artigos afirmam que embora seja relevante uma maior realização de desenhos de estudos como coorte e ensaios clínicos randomizados, as evidências atuais são relativamente suficientes para indicar a ECT, inclusive durante o primeiro trimestre da gestação. Importante frisar que algumas medidas diminuem o risco de complicações, como: a elevação do quadril direito, monitoramento cardíaco fetal, intubação e a prevenção de hiperventilação excessiva.<sup>16</sup>

Dados da Associação Psiquiátrica Americana sobre a utilização da ECT subsidiam a recomendação que a ECT deve ser utilizada quando houver a necessidade

de uma resposta rápida e definitiva, quando os riscos de outros tratamentos forem superiores aos riscos da ECT, refratariedade a outras terapias ou história de boa resposta à ECT anterior, e sobretudo, a aliança com o paciente para determinar em conjunto, quando possível, qual método terapêutico utilizar. Foi observado também, que de acordo com as evidências disponíveis, durante um período de 43 anos, a ECT tem sido usada principalmente durante a gravidez para tratar pacientes portadoras de entidades nosológicas como Depressão / Transtorno Bipolar. Por fim, é importante reforçar a importância de os centros de atendimentos perinatais possuírem equipes multidisciplinares com o intuito de melhorar o desfecho da gravidez em pacientes com doenças mentais quando a utilização da ECT for necessária.<sup>17</sup>

Sabe-se que convulsões induzidas por ECT podem causar aumento nos níveis de ocitocina, o que aumenta as contrações uterinas e dessa maneira podem induzir o trabalho de parto prematuro. O estudo demonstrou que esse evento ocorreu em apenas uma gestante teve como desfecho a realização de cesárea devido a não progressão do trabalho de parto conforme o esperado. Nesse sentido, ficou evidente a importância do monitoramento dessas gestantes em relação às contrações uterinas no período que antecede, durante e também após o uso da ECT. Além disso, no que se refere a redução sintomatologia, o estudo demonstrou que 65% a 81,2% dos pacientes reduziram os seus sintomas e dois pacientes tiveram remissão completa dos sintomas, sendo que na esquizofrenia a eficácia da ECT ficou entre 65% a 70%.<sup>17</sup>

Nesse sentido, é possível afirmar que a utilização da ECT quando analisada de forma imparcial e baseada em comprovações científicas, torna-se uma ferramenta útil no manejo terapêutico de diferentes condições psiquiátricas, inclusive no período gestacional. As evidências científicas expostas e disponíveis no período atual, sugerem que o uso da ECT durante a gestação é comprovadamente eficaz em mais de 80% das pacientes com transtornos do humor e de 61% a 66,7% nas síndromes psicóticas, indicando seu uso durante a gestação principalmente quando alguma dessas entidades nosológicas estiverem presentes. Hoje, existem evidências científicas que são capazes de comprovar o benefício e a segurança do emprego da técnica em gestantes quando são respeitadas as indicações, orientações, além da realização dos cuidados preconizados evitando complicações maternas e fetais. Por fim, é importante considerar também que é de fundamental importância a elaboração de mais estudos com o intuito de definir diretrizes clínicas ainda mais precisas.<sup>17</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização da ECT durante o período gestacional demonstrou ser um método terapêutico com elevada eficácia e segurança quando sua indicação for pautada em critérios objetivos e realizada por equipe multiprofissional e interdisciplinar com experiência na técnica, embora ainda não seja totalmente reconhecida e aceita.

É evidente que ao longo de mais de 70 anos de utilização da técnica, a indiscriminada, não criteriosa, com aparelhos não calibrados e pouco precisos por alguns profissionais, sendo até mesmo utilizada como instrumento punitivo em diversas instituições psiquiátricas, permitiu a criação de uma imagem negativa e ultrapassada sobre o tratamento. Porém, se descontarmos o anacronismo relacionado ao imaginário de sua utilização e observarmos a evolução da tecnologia dos aparelhos, assim como, os estudos do funcionamento cerebral e aperfeiçoamento da técnica anestésica no paciente submetido ao tratamento com ECT, percebemos que sua atual condição não remete de forma alguma às sessões desumanas no início do seu uso.

Seu passado obtuso e cercado de obscurantismo científico, quando era administrada em doses não calculadas, sem anestesia, levando a efeitos colaterais importantes, como transtorno amnésico pós-procedimento e fratura óssea, não invalida os atuais benefícios obtidos, observados e comprovados por revisões sistemáticas recentes, bem como o baixo índice de mortalidade associado a técnica, quando realizada de forma segura e com indicação médica avaliando os potenciais riscos do seu uso.

Diversos estudos apontam o fato da ECT se tratar de uma modalidade terapêutica eficaz para diversos transtornos psiquiátricos. Além disso, com o avanço da sua técnica, a ECT tornou-se mais segura, uma vez que houve avanços na aplicação anestésica e orientações com cuidados que devem ser observados durante o procedimento para evitar possíveis complicações.

A revisão não teve como objetivo esclarecer aspectos do mecanismo de ação envolvido na ECT, bem como os efeitos fisiopatológicos dos transtornos mentais nos quais ele possui indicação, sendo que essas questões ainda carecem de mais estudos para sua elucidação.

Os transtornos psiquiátricos durante a gestação são comuns, sendo muitos casos ainda subdiagnosticados, levando a desfechos maternos-fetais ruins. Nesse sentido, diversos estudos demonstraram a segurança do emprego da técnica durante a gestação, bem como o benefício para o binômio mãe-feto quando bem indicado e

supervisionado por equipe multiprofissional e interdisciplinar, seguindo as orientações de cuidado para evitar as complicações do uso da técnica.

Em conclusão, compreende-se que o uso da ECT durante a gestação tem eficácia comprovada por evidências científicas relevantes que apoiam seu uso, sendo de fundamental importância que sua prática esteja apoiada em diretrizes clínicas para definir de forma precisa suas indicações, aumentar a segurança, diminuir risco de complicações e propiciar a diminuição/remissão da sintomatologia psiquiátrica durante a gravidez. Por fim, cabe ressaltar a importância da ampliação da pesquisa nessa área com diferentes desenhos de estudos com o intuito de melhor compreender seu mecanismo de ação e elaboração de diretrizes clínicas ainda mais precisas.

### CONFLITO DE INTERESSE

Este trabalho nega qualquer conflito de interesse.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miranda JS, Guimarães JCS, Santos TM, Brandão APL, Santos TCF, Peres MAA. Convulsoterapias na prática psiquiátrica brasileira. *Rev. Enf. Ref.* 2019; IV(21): 159-168.
2. Gul IG, Eryilmaz G, Sayar GH, Ozten E, Arat MM, Tarhan N. Evaluation of the efficacy of the continuation electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Rev. psiquiatr. clín.* 2014; 41(4): 90-94.
3. Shiozawa P, Trevizol A, Bernardon RR., Cordeiro Q. Electroconvulsive therapy for a psychotic adolescent during the first trimester of pregnancy: case study. *Trends Psychiatry Psychother.* 2015; 37(3): 166-167.
4. Mark SG, Nahas ZH, Borckardt JJ, Anderson B, Foust MJJ. Tratamentos Somáticos Não Farmacológicos. "In": Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard CO. *Tratado de Psiquiatria Clínica.* 5. Ed. Porto Alegre, Artmed, 2012, 1171-1192.
5. Guimarães JCDS, Santos BLD, Aperibense PGG, Martins GDCS, Peres MAA, Santos TCF. Electroconvulsive therapy: historical construction of nursing care. *Rev Bras Enferm.* 2018; 71: 2743-2750.
6. Ravesteyn LM, Berg MPL, Hoogendijk WJG, Kamperman AM. Interventions to treat mental disorders during pregnancy: A systematic review and multiple treatment meta-analysis. *PlosOne.* 2018; 12(3)
7. Ward HB, Fromson JA, Cooper JJ, Oliveira G, Almeida M. Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol. *Archives Women's Mental Health.* 2018; 21: 715–722.
8. Associação Brasileira de Psiquiatria; Diretriz da Associação Médica Brasileira. 2016
9. Gazdag G, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong. *World J Psychiatry.* 2019, 4;9(1):1-6.

10. Rose S, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Electroconvulsive Therapy in Pregnancy: Safety, Best Practices, and Barriers to Care. *ObstetGynecolSurv.* 2020; 75(3):199-203.
11. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatric Clinics of North America.* 2018; 41(3): 341-353.
12. Chawla N. Anesthesia for Electroconvulsive Therapy. *Anesthesiology Clinics.* 2020; 38(1): 183-195
13. Topping N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Ostergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2017; 135(5): 388–397.
14. Leiknes KA, Cooke MJ, Schweder J, Harboe I, Hoie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *ArchWomensMent Health.* 2015; 18(1):1-39.
15. Zilles-Wegner D, Trost S, Walliser K, Sageer L, Horn S, Ernst M. Elektrokonvulsionstherapie in der Schwangerschaft: Fallbericht und interdisziplinäre Behandlungsvorschläge [Electroconvulsive therapy in pregnancy: case report and interdisciplinary treatment suggestions]. *Nervenarzt.* 2021; 92(1):50-56.
16. Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. An Overview of Reviews on the Safety of Electroconvulsive Therapy Administered During Pregnancy. *Journal of Psychiatric Practice.* 2019; 25(1): 2–6.
17. Grover S, Sikka P, Saini SS, Sahni N, Chakrabarti S, Dua D, Aggarwal A, Thakur A, Dhiman S, Jolly A, Sahoo S, Mehra A, Somani A. Use of modified bilateral electroconvulsive therapy during pregnancy: A case series. *Indian J Psychiatry.* 2017; 59(4):487-492.

# SEDAÇÃO COM KETODEX E COM MIDAZOLAM E FENTANIL

## *KETODEX SEDATION COMPARISON WITH MIDAZOLAM AND FENTANIL*

---

*Laura M. A. Jorge<sup>1</sup>; Guilherme A. de B. C. de Alencar<sup>2</sup>*

---

1 Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[lauramontelo@gmail.com](mailto:lauramontelo@gmail.com)

2 Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[guilherme1010@yahoo.com.br](mailto:guilherme1010@yahoo.com.br)

### RESUMO

**Introdução:** A associação de cetamina e a dexmedetomidina é amplamente utilizada na Alemanha e se apresenta como uma alternativa segura e eficaz para a sedação dos pacientes submetidos a diversos procedimentos. O uso combinado dessas drogas reduz a necessidade de dosagem de analgésicos. **Objetivos:** Apresentar os benefícios da associação de cetamina e dexmedetomidina. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o assunto nas bases de dados nacionais e internacionais como PubMed, Scielo, NIH e Google Scholar. **Discussão:** O uso da cetamina fornece analgesia, aumento na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) para compensar a bradicardia da dexmedetomidina e um início mais rápido quando comparado à dexmedetomidina isolada. A dexmedetomidina evita vários dos efeitos potencialmente deletérios da cetamina, incluindo agitação de emergência, salivação excessiva e estimulação do sistema cardiovascular (aumento da FC e da pressão arterial). **Conclusão:** Conclui-se que é fundamental a associação de fármacos que forneçam uma boa analgesia e hipnose, visando assegurar o procedimento anestésico e o bem estar do paciente. Drogas associadas agem em sinergismo, o que diminui efeitos adversos e aprofundam a anestesia. O DEX é um importante sedativo que apresenta propriedade de proteção cardiovascular sem causar depressão respiratória. Junto com a cetamina, a qual é um antagonista não competitivo de NMDA e tem um potente efeito analgésico, o DEX anula os efeitos adversos da cetamina promovendo uma profunda analgesia e conforto ao paciente, dando como resultado uma versátil associação que está sendo usada na anestesia.

**Descritores:** “Sedação” “Farmacologia” “Ketodex” “Midazolam” “Fentanil”

## ABSTRACT

**Introduction:** The association of ketamine and dexmedetomidine is widely used in Germany and presents itself as a safe and effective alternative for the sedation of patients undergoing various procedures. The combined use of these drugs reduces the need for analgesic dosage. **Aims:** To present the benefits of the association of ketamine and dexmedetomidine. **Methods:** A literature review on the subject was carried out in national and international databases such as PubMed, Scielo, NIH and Google Scholar. **Discussion:** The use of ketamine provides analgesia, increased heart rate (HR) and blood pressure (BP) to compensate for dexmedetomidine bradycardia and a faster onset when compared to dexmedetomidine alone. Dexmedetomidine prevents many of the potentially harmful effects of ketamine, including emergency agitation, excessive salivation, and stimulation of the cardiovascular system (increased HR and blood pressure). **Conclusion:** It is concluded that the association of drugs that provide good analgesia and hypnosis is essential, in order to ensure the anesthetic procedure and the patient's well-being. Associated drugs act in synergism, which decreases adverse effects and deepens anesthesia. DEX is an important sedative that has cardiovascular protection properties without causing respiratory depression. Together with ketamine, which is a non-competitive NMDA antagonist and has a potent analgesic effect, DEX cancels out the adverse effects of ketamine, promoting profound analgesia and patient comfort, resulting in a versatile combination that is being used in anesthesia.

**Keywords:** “Sedation” “Pharmacology” “Ketodex” “Midazolam” “Fentanyl”

## INTRODUÇÃO

A sedação é o estado de depressão do nível de consciência induzida por medicamentos. De acordo com as doses administradas e resposta individual do paciente, o resultado pode variar desde consciência preservada até inconsciência<sup>1</sup>. É utilizada nos procedimentos invasivos e não invasivos, de forma processual a fim de ser segura e eficaz, no entanto, em pacientes com comorbidades podem apresentar diversas complicações durante e após o procedimento<sup>2,3</sup>.

A sedação é utilizada com o objetivo de promover a realização de procedimentos dolorosos sem comprometimento ventilatório ou hemodinâmico, minimizar dor física e desconforto, controlar ansiedade, minimizar trauma psicológico e garantir a liberação segura do paciente ao final do procedimento<sup>1,2,3</sup>.

O processo de sedação deve ser feito adequadamente a fim de evitar sedação



inadvertidamente superficial ou excessivamente profunda. A sedação inadequada pode levar a dificuldade na ventilação mecânica e ao estresse o que promove aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, hipercoagulabilidade, imunossupressão, desintubação acidental ou remoção de outros cateteres e sondas. Entretanto, a sedação excessiva pode reduzir a mobilidade no leito, aumentar fenômenos tromboembólicos, fraqueza muscular e lesões cutâneas. A fim de evitar estas complicações, é necessário individualizar a sedação e conhecimento a respeito dos fármacos<sup>4</sup>.

Os agentes mais frequentemente utilizados em sedação são os barbitúricos (tiopental sódico), benzodiazepínicos (midazolam), propofol, neurolepticos (haloperidol), opoiodes (morfina e fentanil e seus derivados) e agentes inalatórios (isoflurano)<sup>5</sup>. Independente dos agentes utilizados para sedação, preconiza-se, obrigatoriamente, monitorização e acesso adequado aos medicamentos de reanimação, equipamentos das vias aéreas devido a um potencial risco de depressão hemodinâmica e respiratória<sup>3</sup>.

A combinação de midazolam com fentanil é amplamente utilizada como promotor da sedação em pacientes submetidos a diversos procedimentos. O midazolam é indicada para sedação curta duração, quando associado com o fentanil sua duração aumenta, devido a metabolização hepática ser realizada pela mesma enzima<sup>6</sup>.

A associação de cetamina e a dexmedetomidina é amplamente utilizada na Alemanha e se apresenta como uma alternativa segura e eficaz para a sedação dos pacientes submetidos a diversos procedimentos. A cetamina é um antagonista do receptor NMDA (N-metil D-Aspartato) que tem efeito sedação, analgesia e amnésia que diminui a agitação com sevoflurano e não causa depressão respiratória. A dexmedetomidina é um agonista alfa-2 específico e apresenta efeito analgésico e ansiolíticos, sem promover depressão respiratória significativa<sup>3</sup>. O uso combinado dessas drogas reduz a necessidade de dosagem de analgésicos<sup>7</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Comparar a combinação de cetamina e dexmedetomidina com fentanil e midazolam

### **Objetivos secundários**

- Estabelecer as formas de sedação disponíveis
- Apresentar a farmacologia dos agentes utilizados na sedação

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o assunto nas bases de dados nacionais e internacionais como PubMed, Scielo, NIH e Google Scholar buscando pelos termos sedação, farmacologia, ketodex, midazolam, fentanil. Foram utilizadas 17 referências bibliográficas. Os critérios de inclusão adotados foram artigos em português ou inglês, descartando as fontes selecionadas anteriormente cuja publicação foi feita antes do ano de 2005.

## DISCUSSÃO

A dexmedetomidina (DEX) recebeu aprovação inicial da Food & Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos em 1999, para sedação de adultos durante ventilação mecânica e, posteriormente, em 2009 para Monitored Anesthesia Care (MAC) dos adultos. Mesmo não tendo aprovação pela FDA em bebês e crianças, ela tem sido usada com sucesso em vários cenários clínicos diferentes, incluindo sedação durante ventilação mecânica, sedação procedural, analgesia pós-operatória, prevenção de delírio de emergência, controle de tremores pós-anestésicos e tratamento de abstinência de várias substâncias, como opióides e benzodiazepínicos<sup>3</sup>.

A dexmedetomidina é um agonista do receptor alfa2 adrenérgico ( $\alpha_2$ -AR) mais seletivo que a clonidina. Apresenta rápida distribuição tecidual e meia-vida curta, que por infusão contínua é capaz de produzir sedação e analgesia pós-operatória<sup>8,9</sup>. Atualmente seu uso tem se tornado mais frequente no cenário anestésico não se limitando apenas às unidades de terapia intensiva (UTI). Possui efeitos de sedação dose-dependente, ansiolítico e analgesia (diminuindo a necessidade de anestésicos), além disso, possui propriedade estabilizadores cardiovascular ao diminuir a pressão sanguínea e não causa depressão respiratória. Sendo assim, a sedação e analgesia é promovida com estabilidade hemodinâmica e inibição das respostas mediadas pelo sistema simpático durante momentos críticos da cirurgia. Uma vantagem deste fármaco é que ele potencializa o efeito anestésico produzida por outros fármacos e diminui o delírio. Pode produzir hipotensão e bradicardia fatais e requerer suporte vasoativo imediato<sup>8,9,10</sup>.

A DEX possui efeitos clínicos após sua ligação ao receptor  $\alpha_2$ -AR acoplado à proteína G, dos quais existem três subtipos ( $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  e  $\alpha_2C$ ), cada um com diferentes funções fisiológicas e atividades farmacológicas. Esses subtipos de receptores são encontrados em todo o sistema nervoso central, periférico e autônomo, bem como nos órgãos vitais e vasos sanguíneos. A dexmedetomidina apresenta baixa afinidade pelos

receptores beta adrenérgicos, muscurínicos, dopaminérgicos e serotonina, porém chega a ser 10 vezes mais seletiva ao  $\alpha_2$ -AR que a clonidina. Liga os receptores  $\alpha_2$  do locus ceruleus e medula espinhal e causa sedação e analgesia, respectivamente. Maior afinidade com o receptor  $\alpha_2$  leva seletivamente a ação vagomimética no coração (bradicardia) e vasodilatação. A DEX reduz o fluxo sanguíneo cerebral secundário à redução da pressão de perfusão cerebral, porém sem efeitos deletérios sobre a oxigenação cerebral, mesmo na vigência de hiperventilação, e pode mesmo ter efeito neuroprotetor em situações em que há risco de isquemia e hipóxia seguida de lesão neuronal, comum em cirurgia cardíaca<sup>8,9</sup>.

A meia-vida de eliminação de dexmedetomidina é de 2 a 3 horas, com um meia-vida contexto dependente que vai de 4 minutos após 58 uma infusão de 10 minutos até 250 minutos após uma infusão de 8 horas<sup>2</sup>. Nenhuma interação com drogas metabolizadas pelo citocromo P450 foi encontrada<sup>2</sup>. O uso sistêmico do dexmedetomidina tem um efeito poupador de opióides durante a cirurgia e no pós-operatório. Este efeito é vantajoso em pacientes que são propensos à apneia pós-operatória ou hipoventilação, como pacientes submetidos a cirúrgicas bariátricas<sup>2</sup>. No ambiente da UTI pósoperatória, os requisitos de analgésicos são reduzidos em 50% quando os pacientes estão recebendo uma infusão de dexmedetomidina em comparação com placebo. Durante a anestesia geral a dexmedetomidina reduz a CAM dos anestésicos inalatórios<sup>2</sup>.

A seletividade alfa2 é observada após infusão intravenosa lenta de doses baixas e médias (10-300 mcg/kg). As atividades  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  são observadas após infusão intravenosa lenta de altas doses (> 1000mcg/kg) ou com rápida administração intravenosa em animais. Acredita-se que as ações sedativas sejam mediadas principalmente por receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pós-sinápticos. Após administração intravenosa, a dexmedetomidina mostra uma fase de distribuição rápida com uma meia-vida de distribuição de seis minutos e uma meia-vida de eliminação terminal ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente duas horas. No estado estacionário, o volume de distribuição é de cerca de 118 litros, sendo que 94% é ligado a proteínas. A biodisponibilidade oral é baixa devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. No entanto, após a administração sublingual e intranasal, a biodisponibilidade é alta (84%), dando-lhe um papel potencial na sedação e pré-medicação pediátrica. Ele sofre biotransformação quase completa com muito pouca dexmedetomidina inalterada excretada na urina (95%)

e fezes (4%). A biotransformação envolve tanto a glucuronidação direta (a principal via) quanto o metabolismo mediado pelo citocromo P450. Em indivíduos com um grau variável de compromisso hepático e renal, a depuração é menor do que em indivíduos normais, pode ser necessário reduzir a dose. O perfil farmacocinético da dexmedetimidina não é alterado pela idade. Dentre os efeitos adversos mais frequentemente observados incluem hipotensão, hipertensão, bradicardia, boca seca e náusea. Outros efeitos adversos relatados incluem febre, rigidez, cianose, fraqueza muscular. Pode levar a arritmias, bloqueio AV, parada cardíaca, inversão da onda T, taquicardia, angina de peito, edema pulmonar, broncoespasmo, depressão respiratória, síncope, neuropatia, parestesia, paresia, hipercalemia, acidose láctica e hiperglicemia. O efeito mais notável observado naqueles que atingiram a maior concentração plasmática foi o bloqueio AV, que se resolveu espontaneamente em um minuto. A dexmedetomidina pode ser facilmente revertida com o antagonista específico Atipamezole. Por ser um potencializador de outros fármacos quando administrado concomitante é necessária uma redução na dosagem, além disso, em situações em que estão sendo usados vasolidadores ou agentes cronotrópicos negativos são usados seu uso deve ser cauteloso, assim como em pacientes com insuficiência hepática ou renal e idosos. Deve ser usado em dispositivo intravenoso controlado ao ser usado por via intravenosa. A dose deve ser individualizada e titulada para o efeito clínico desejado. As apresentações disponíveis de cloridrato de dexmedetomidina estão disponíveis são 50mcg / 0,5ml, 100mcg / ml e 200mcg / 2ml<sup>3</sup>. Usualmente, a DEX é administrada em bolus (0,5-1,0 µg.kg-1), seguida de infusão em um ritmo de 0,2 a 2,0 µg.kg-1.h-1). Quando injetada de maneira rápida, a dose de ataque pode provocar, hipotensão grave, bradicardia ou mesmo parada sinusal, principalmente em pacientes que fazem uso de medicações capazes de produzir efeitos cromotrópicos negativos, como antagonistas beta-adrenérgicos e digoxina, ou que se apresentam hipovolêmicos. Demonstrou-se que o ritmo de infusão de 0,5 µg.kg-1.h-1 é altamente efetivo em prover sedação e analgesia para ventilação mecânica, mesmo sem qualquer bolus prévio<sup>9</sup>.

A combinação de sedação e analgesia com preservação da função respiratória, faz com que o medicamento seja usado durante procedimentos cirúrgicos tais como a craniotomia acordada, estimulação cerebral profunda, procedimentos neurocirúrgicos próximos às áreas da fala e endarterectomia acordada, com menores flutuações da sedação e hemodinâmica mais estável<sup>2</sup>. Produz redução da salivagem que, combinada

com a preservação da função respiratória, é também ideal para a intubação acordada com fibroscópio na via aérea difícil<sup>2</sup>. Além disso, a dexmedetomidina diminui a pressão intraocular e o tremor, fazendo com que seja uma droga que cause estabilidade significativa durante uma blefaroplastia, por exemplo<sup>2</sup>.

A cetamina é um derivado dos agentes anestésicos ciclo-hexamina (fenciclidina). É um antagonista não competitivo do receptor de NMDA (N-metil D-Aspartato), que bloqueia o local de ligação da fenciclidina no receptor de NMDA, interrompendo a despolarização do neurônio. Esses receptores NMDA estão localizados nos níveis espinal, talâmico, límbico e cortical. Cetamina portanto, interfere na entrada sensorial dos centros superiores do sistema nervoso central, afetando a dor e as respostas emocionais assim como a memória, portanto, é referido como um “anestésico dissociativo”. A cetamina também tem alguns efeitos secundários nos receptores opióides, que ajudam a propagar seu efeito analgésico, bem como receptores de catecolamina, alfa e beta. A cetamina é altamente solúvel em lipídios, mas tem baixa capacidade de ligação às proteínas. Isso permite uma rápida transferência através da barreira hematoencefálica, levando para concentrações lá que são geralmente 4 a 5 vezes maiores do que no plasma. A meia-vida da distribuição é de 7 a 11 minutos. Ela é principalmente metabolizada no fígado (80%) em norketamina, que por si só tem propriedades analgésicas fracas, cerca de 20% a 30% da potência da cetamina. Os níveis máximos de norketamina aparecem no sangue cerca de 30 minutos após a administração intravenosa (IV). A norketamina é então principalmente hidroxilizada via glicuroconjugação e excretada na urina e na bile. Em relação a farmacocinética da cetamina e seus efeitos nos sistemas orgânicos temos: (1) sistema nervoso central ela produz um estado cataléptico com potente efeito analgésico e sedativo podendo cursar com alucinações, sonhos vívidos, sensações flutuantes e delírio; (2) cardiovascular estimula o sistema simpático, levando ao aumento do débito cardíaco, taquicardia e aumento da pressão arterial, devendo então ser usada com cautela em cardiopatas; (3) respiratório preserva o tônus das vias aéreas e os reflexos faríngeo e laríngeo, diferentemente dos outros agentes sedativos<sup>11</sup>.

O uso da cetamina fornece vários benefícios, como o fornecimento de analgesia, que não está presente dexmedetomidina, um aumento na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) para compensar a bradicardia da dexmedetomidina e um início mais rápido quando comparado à dexmedetomidina isolada. Devido à sua propensão a causar

bradicardia, no entanto, o uso rotineiro de um medicamento anticolinérgico deve ser considerado. A dexmedetomidina evita vários dos efeitos potencialmente deletérios da cetamina, incluindo agitação de emergência, salivação excessiva e estimulação do sistema cardiovascular (aumento da FC e da pressão arterial)<sup>3</sup>. Quando usada em conjunto, a dexmedetomidina pode prevenir os fenômenos de taquicardia, hipertensão, salivação e emergência da cetamina, enquanto a cetamina pode impedir a bradicardia e a hipotensão, relatadas com dexmedetomidina. Um benefício adicional é que a adição de cetamina para iniciar o processo de sedação acelera o início da sedação, eliminando assim o tempo de início lento quando a dexmedetomidina é o único agente. Embora vários esquemas tenham sido relatados na literatura, o regime mais eficaz parece ser o uso de uma dose em bolus de ambos os agentes, dexmedetomidina (1 µg / kg) e cetamina (1-2 mg / kg), para iniciar a sedação. Isso pode ser seguido por uma infusão de dexmedetomidina (1–2 µg / kg / h) com doses suplementares em bolus de cetamina (0,5-1 mg / kg), conforme necessário<sup>12,13</sup>.

Estudo prospectivo, randomizado, “cego” em porcos demonstrou que dexmedetomidina IM em combinação com a cetamina induziu sedação moderada a profunda e indução justa a suave da anestesia<sup>14</sup>. Não há publicações sobre uso de dexmedetomidina e dextrocetamina IM em humanos<sup>3</sup>.

O relato de caso de uma criança de 13 anos submetido a combinação intramuscular de cetamina-dexmedetomidina mostrou o despertar anestésico de 20 minutos, com respiração espontânea e sem nenhuma outra alteração. A via intramuscular de cetamina e dexmedetomidina pode ser uma opção interessante para sedação procedural em crianças, geralmente não cooperativas, que não aceitam calmamente a máscara para anestesia inalatória, são agitadas ou têm acesso venoso difícil. Neste relato de caso, observou-se que tanto a associação dos fármacos na mesma seringa quanto a aplicação intramuscular em bolus, nas doses recomendadas, mostraram-se extremamente indolores, eficazes e conferiram segurança à realização de um procedimento livre de agitação, garantia de hipnose, analgesia, prevenção de hipoventilação ou qualquer alteração no padrão respiratório, sendo uma excelente alternativa para sedação em crianças com comorbidades. Ketodex é uma mistura muito versátil na prática anestésica, encontrar um lugar em um número crescente de procedimentos clínicos. Demonstramos que o uso da mistura por via intramuscular em uma única seringa é uma alternativa viável na sedação para procedimentos cirúrgicos



em crianças<sup>3</sup>.

O midazolam (MDZ) associado ao fentanil é comumente utilizado para promover hipnose e aprofundar a anestesia. Essa combinação anestésica visa analgesia e amnésia, além de estabilidade hemodinâmica adequada<sup>9</sup>.

O midazolam é um benzodiazepínico de rápido início de ação e curta duração de efeito e é o mais utilizado. É altamente lipofílico e atravessa a barreira hematoencefálica sem dificuldades se distribuindo no sistema nervoso central. Sofre metabolização e conjugação hepática e excreção renal. Apresenta metabolismo hepático e tem o início de ação: 1 a 3 min, duração: 1 a 4 horas. Sua posologia consiste em 0,03 a 0,3 mg/kg EV em “bolus” seguida de 0,01 a 0,6 mg/kg/h EV contínuo. Os efeitos adversos mais comuns são efeitos hemodinâmicos discretos. Hipotensão arterial em idosos. Depressão respiratória, sobretudo se associado a opióides. Metabolismo prejudicado em insuficiência hepática ou renal. Interrupção da administração associada a manifestações de abstinência<sup>15,16</sup>.

O fentanil tem rápido início de ação e causa mínimas alterações hemodinâmicas<sup>9</sup>. Tem início de ação em menos de 1 min. Duração de ação: 30 a 60 min. Eliminação hepática. A posologia consiste em 25 a 100 mcg. (0,7 a 2mcg/kg) EV em bolus ou 50 a 500 mcg/h, contínuo. Os efeitos adversos: miose, bradicardia vagal, hipotensão, rigidez muscular, rápido desenvolvimento de tolerância, depressão respiratória, náuseas, vômitos, íleo, espasmo vias biliares, retenção urinária. Efeito prolongado na insuficiência hepática. Associação com diazepínicos aumenta o risco de depressão cardiorespiratória<sup>15</sup>.

O midazolam, por ser um agente hipnótico, produz sonolência e facilita o início e a manutenção de um estado de sono que se assemelha ao sono natural em suas características eletroencefalográficas, e do qual o paciente pode ser facilmente acordado. Outro agente amplamente utilizado como sedativo, assim como analgésico, é o fentanil, um opioide de ação rápida e eficiente, cem vezes mais potente que a morfina. Além de seguro, potencializa o efeito sedativo dos benzodiazepínicos, diminuindo a necessidade de doses maiores desses agentes. Além disso, a combinação do fentanil e midazolam na sedação consciente em procedimentos endoscópicos foi descrita como segura, eficiente e até melhor que o midazolam administrado isoladamente. Devido à dose-dependência desses agentes, a ocorrência de complicações, por conseguinte, pode também ser mais frequentemente relacionada à dose utilizada para uma sedação



eficaz. Com base nisso, executamos um protocolo de sedação para ecocardiograma transesofágico, utilizando, por via endovenosa, fentanil associado ao midazolam, comparado ao uso isolado desse, com o objetivo de avaliar o impacto do uso do fentanil na dose de midazolam administrada<sup>16</sup>.

Quando comparada ao MDZ, a DEX na anestesia geral exibe efeitos sedativos superiores e efeitos hemodinâmicos e respiratórios semelhantes. A DEX promove diminuição da demanda de anestésicos gerais e opioides em vários tipos de cirurgia e, ao contrário do MDZ, não potencializa o efeito depressor respiratório dos opioides. Além disso, reduz as respostas hiper- dinâmicas (aumento da pressão arterial e frequência cardíaca) mediada pelo sistema nervoso simpático e atenua as respostas cardiovasculares e neuroendócrina à cirurgia em pacientes pediátricos submetidos a circulação extracorpórea (CEC), por exemplo. A substituição gradual do midazolam pelo DEX é geralmente empregada em unidade de terapia intensiva<sup>9</sup>.

Para avaliar a dor do paciente sedado ou em ventilação mecânica, pode-se aplicar o BPS. Este é composto por Expressão facial que pode estar relaxada sugerindo 1 ponto, parcialmente tensa sugerindo 2 pontos, totalmente tensa 3 pontos, fazendo careta: 4 pontos. Engloba também movimentos dos membros superiores, podendo observar relaxado: 1 ponto, parcialmente flexionado: 2 pontos, totalmente flexionado: 3 pontos, totalmente contraído: 4 pontos. Para avaliar a aceitação da ventilação, deve-se observar se o paciente está tolerando movimentos o que indica 1 ponto, tossindo, mas tolerando durante a maior parte do tempo: 2 pontos, lutando contra ventilador: 3 pontos e impossibilidade de controle do ventilador: 4 pontos. Se o escore for  $\geq 6$ , é considerado inaceitável. São comportamentos de dor: careta, testa franzida, rigidez, retração, pálpebras cerradas apertadas, nariz franzido, lábio superior levantado, verbalização, punhos cerrados. A aceitação da ventilação mecânica pode ser afetada por hipoxemia, broncoespasmo e secreção. A escala de sedação foi descrita por Ramsay composta por 1- ansioso, agitado, 2- cooperativo, orientado e tranquilo, 3- dormindo, sonolento e respondendo fácil a comandos, 4- dormindo e respondendo a estímulo na glabella, 5- dormindo e respondendo lentamente à pressão na glabella e 6 dormindo e não respondendo a pressão na glabella. Com o uso de escala, há menor incidência de sedação excessiva<sup>6,17</sup>.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que é fundamental a associação de fármacos que forneçam uma boa

analgesia e hipnose, visando assegurar o procedimento anestésico e o bem estar do paciente. Drogas associadas agem em sinergismo, o que diminui efeitos adversos e aprofundam a anestesia. O midazolam, um benzodiazepínico, trabalha bem em associação com o fentanil, o qual possui um tempo de ação curto e que oferece mínima estabilidade hemodinâmica, enquanto que o midazolam tem o efeito de sono profundo e protege contra o aumento da PA e da FC.

O DEX é um importante sedativo que apresenta propriedade de proteção cardiovascular sem causar depressão respiratória. Junto com a cetamina, a qual é um antagonista não competitivo de NMDA e tem um potente efeito analgésico, o DEX anula os efeitos adversos da cetamina promovendo uma profunda analgesia e conforto ao paciente, dando como resultado uma versátil associação que está sendo usada na anestesia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva SL, Ferreira AR, Oliveira AMLS, Valeiro FC, Jacome LU, Godoi BC, Santos JP, Campos FS. Sedação para procedimentos em crianças e adolescentes: uma proposta a partir do sistema GRADE. Rev Med Minas Gerais 2017; 27 (Supl 3):77-86.
2. Cangiani LM et al. Tratado de Anestesiologia (SAESP)- 7ª. Atheneu. 2015.
3. Lucas RPS et al. A New Approach for Procedural Sedation in Children: The Intramuscular Dextroketa mine and Dexmedetomidine Association. J Anesth Clin Care. 2019;6: 38.
4. Machado F, Mazza B, Silva E, Salomão R, Bernardo WM. Sepsis: sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular. Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia Instituto Latino Americano de Sepsis. 2011.
5. Benseñor FEM, Cicarelli DD. Sedação e Analgesia em Terapia Intensiva. Rev Bras Anestesiol 2003; 53: 5: 680-693.
6. Sakata RK. Analgesia e Sedação em Unidade de Terapia Intensiva. Rev Bras Anestesiol, 2010; 60: 6: 648-658.
7. Aantaa R, Tonner P, Conti G, Longrois D, Mantz J, Mulier JP. Opções de sedação para pacientes em unidade de terapia intensiva obesos mórbidos: uma pesquisa concisa e uma agenda de desenvolvimento. Multidiscip Respir Med . 2015; 10 (1):
8. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidina na prática anestésica atual - uma revisão. J Clin Diagn Res . 2014; 8 (10):01 – 4.
9. Klamt JG, Vicente WVA, Garcia LV, Ferreira CA. Efeitos Hemodinâmicos da Combinação de Dexmedetomidina-Fentanil versus Midazolam-Fentanil em Crianças Submetidas à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea. Revista Brasileira de Anestesiologia. Julho-Agosto 2010, 60(4).
10. McVey JD, Tobias JD. Dexmedetomidine and ketamine for sedation during spinal anesthesia in children. Journal of Clinical Anesthesia. 2010; (22) 7.

11. Gales A, Maxwell S. Ketamine: Recent Evidence and Current Uses. Intensive care. June 2018.
12. Tobias J. Dexmedetomidine and ketamine: An effective alternative for procedural sedation? Pediatric Critical Care Medicine. July 2012;13(4):423–7.
13. Levanen J, Makela ML. Scheinin H. *A pré-medicação com dexmedetomidina atenua os efeitos cardio-estimulatórios induzidos por cetamina e o delírio pós-anestésico. Anesthesiology* 1995; 82 (5): 1117-1125.
14. Santos M, Lis BTB, Tendillo FJ. Effects of intramuscular dexmedetomidine in combination with ketamine or alfaxalone in swine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(1)81-5.
15. [Correia LPMP. Propofol e fentanil versus midazolam e fentanil para sedação em pacientes cirróticos durante a realização de endoscopia digestiva alta. Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2011.](#)
16. [Filho EBL et al. Impacto do Fentanil Associado ao Midazolam na Sedação para Ecocardiograma Transesofágico. Arq Bras Cardiol: imagem cardiovasc. 2014; 27\(2\):83-6.](#)
17. [Bali BK, Patel A. Study of KETODEX; Combination of Dexmedetomidine and Ketamine in Upper Gastrointestinal Scopy in Adults: Observational Study. JMSCR. June 2017;05\(06\).](#)

# A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA GOTA

## THE IMPORTANCE OF EARLY GOUT DIAGNOSIS

*Bernardo C. T e Silva<sup>1</sup>; Rodrigo P. de Magalhães<sup>2</sup>;*

1 Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[bernardocleto@gmail.com](mailto:bernardocleto@gmail.com)

2 Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[perico.rodrigo23@gmail.com](mailto:perico.rodrigo23@gmail.com)

### RESUMO

**Introdução:** A gota é a artropatia inflamatória mais comum, cerca de três a quatro vezes mais comum que a artrite reumatóide. Diversos estudos correlacionam a gota como uma doença benigna e limitada a articulação, no entanto, os cristais de urato podem depositar em locais extra-articulares e causarem um quadro de inflamação sistêmica. Dessa forma, o diagnóstico precoce promove o tratamento adequado, a fim de evitar desfechos desfavoráveis. **Objetivos:** Apresentar a importância do diagnóstico precoce de Gota. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura existente nas principais bases de dados: PubMed, Scielo e Google Scholar. **Discussão:** Devido a baixa solubilidade do ácido úrico em meio aquoso, ocorre deposição de cristais de urato monossódico em espaço articular que desencadeia ativação imunológica com liberação de citocinas inflamatórias. Com o tempo, o espaço articular se torna danificado irreversivelmente causando dor crônica e incapacidade devido a articulações deformadas. No entanto, os cristais de urato monossódico também podem depositar em locais extra-articulares, especialmente periférica e cardiovascular. Essa deposição sistêmica provoca inflamação crônica e associar a gota com as comorbidades. **Conclusão:** A intervenção tende a diminuir os níveis séricos de ácido úrico e por consequência, as complicações a longo prazo do depósito de cristais de urato, como tofos, dor crônica, deformidade e limitação da função articular. A gota pode estar associada a síndrome metabólica, hipertensão arterial sendo esta uma elevada causa de morbimortalidade na população no geral.

**Descritores:** “Gota” “Diagnóstico” “Complicações”

### ABSTRACT

**Introduction:** Gout is the most common inflammatory arthropathy, about three to four times more common than rheumatoid arthritis. Several studies correlate gout as a benign and joint-limited disease, however, urate crystals can deposit in extra-articular

sites and cause a systemic inflammation. Thus, early diagnosis promotes adequate treatment early, in order to avoid unfavorable outcomes. **Aims:** To present the importance of early diagnosis of Gout. **Methods:** This is a bibliographic review of the existing literature in the main databases: PubMed, Scielo and Google Scholar. **Discussion:** Due to the low solubility of uric acid in aqueous media, deposition of monosodium urate crystals occurs in the joint space, which triggers immunological activation with the release of inflammatory cytokines. Over time, the joint space becomes irreversibly damaged causing chronic pain and disability due to deformed joints. However, monosodium urate crystals can also deposit in extra-articular sites, especially peripheral and cardiovascular. This systemic deposition causes chronic inflammation and associates gout with comorbidities. **Conclusion:** The intervention tends to decrease serum uric acid levels and, consequently, the long-term complications of the deposition of urate crystals, such as tophi, chronic pain, deformity and limitation of joint function. Gout may be associated with metabolic syndrome, arterial hypertension, which is a major cause of morbidity and mortality in the general population.

**Keywords:** “Gout” “Diagnostic” “Complications”

## INTRODUÇÃO

A gota é a artropatia inflamatória mais comum<sup>1,2</sup>, cerca de três a quatro vezes mais comum que a artrite reumatóide<sup>3</sup>. Ocorre em cerca de 0,2 a 0,35 por 100 habitantes na população em geral<sup>3</sup>. É mais frequente no fim da terceira e início da quarta e quinta década de vida, no sexo masculino (proporção de homem para mulher 3:1) e pessoas negras além de relação com baixa renda familiar<sup>1,3,4,5,6</sup>.

Gota é caracterizada por hiperuricemia e deposição de monourato de sódio na cartilagem articular, no osso subcondral, na membrana sinovial, na cápsula, nos tecidos periarticulares e em áreas de menor temperatura, tecidos superficiais das extremidades, e órgãos<sup>4,7,8</sup>. A elevação do ácido úrico pode promover disfunção endotelial, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina aldosterona, induzir cascatas inflamatórias, ativar citocinas profibróticas, por consequente, provocar uma inflamação crônica sistêmica e podendo gerar diversas comorbidades<sup>7,9</sup>.

A gota tem caráter inflamatório e se manifesta através de dor e outros sinais flogísticos como tumefação, se localiza principalmente na articulação maior do hálux, porém pode cometer outras articulações<sup>5</sup>. Os fatores de risco, incluem genética, idade, sexo e dieta rica em carne vermelha, alguns frutos do mar, bebida alcoólica<sup>5</sup>. Os fatores

de riscos podem culminar na elevação da quantidade de monourato de sódio, e por consequente aumento do ácido úrico sérico, sendo definido por um valor acima de 6,8 mg/dl. No entanto, produtos lácteos parecem conferir proteção contra gota<sup>1,4</sup>.

O diagnóstico é feito através da clínica e exames laboratoriais, no entanto, o padrão ouro é análise do líquido sinovial. Por meio dos critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia pode-se estabelecer a terapia com objetivo de reduzir as morbidades associadas a hiperuricemia<sup>4,5</sup>. Se tratada corretamente, não interfere na qualidade de vida do indivíduo<sup>4,5</sup>.

Diversos estudos correlacionam a gota como uma doença benigna e limitada a articulação, no entanto, os cristais de urato podem depositar em locais extra-articulares e causarem um quadro de inflamação sistêmica<sup>8</sup>. O nível elevado de ácido urico sérico pode estar associado com diversas comorbidades, como diabetes melitus do tipo 2, hipertensão arterial, doença cardiovascular e por consequência, fator de risco para síndrome metabólica<sup>9</sup>. Dessa forma, o diagnóstico precoce promove o tratamento adequado de forma precoce, a fim de evitar desfechos desfavoráveis.

## OBJETIVOS

### Objetivos primário

Apresentar a importância do diagnóstico precoce de Gota

### Objetivos secundário

- Ilustrar a fisiopatologia da gota
- Entender o tratamento da gota

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura existente nas principais bases de dados: PubMed, Scielo e Google Scholar. Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: “*Gout*” “*Diagnostic*” “*Complications*”. A busca foi limitada a artigos completos gratuitos sem restrição à nível de idioma escolhido nos últimos vinte anos, dando preferência para revisões sistemáticas e ensaios clínicos e foi utilizado o operador booleano “AND” para limitar a busca. Foram excluídos os artigos que não estavam no período estabelecido e que não atendiam os objetivos do trabalho. Foram identificados 1.002 artigos e resumos sobre o tema proposto.

Os artigos foram selecionados de acordo com o grau de relevância para proposta

da revisão. Portanto, foram selecionados 17 artigos.

## DISCUSSÃO

O ácido úrico é produto final do metabolismo da purina em seres humanos<sup>9</sup>. O urato é resultado da ingestão dietética, síntese endógena e a taxa de excreção<sup>2</sup>. O ácido úrico se dissolve no sangue e cerca de 2/3 é eliminado pelos rins e 1/3 pelo intestino delgado (por meio da quebra de bactérias)<sup>2</sup>. O urato está fortemente relacionado ao peso corporal<sup>10</sup>.

Devido a baixa solubilidade do ácido úrico em meio aquoso, ocorre deposição de cristais de urato monossódico em espaço articular que desencadeia ativação imunológica com liberação de citocinas inflamatórias como interleucina 1 e 6, recrutamento de neutrófilos<sup>6</sup>. Além da supersaturação do espaço intersticial e articular é necessário temperatura local, hipóxia tecidual e pH local para desenvolvimento da cristalização<sup>6</sup>. Com o tempo, o espaço articular se torna danificado irreversivelmente causando dor crônica e incapacidade devido a articulações deformadas<sup>1,2</sup>. No entanto, os cristais de urato monossódico também podem depositar em locais extra-articulares, especialmente periférica e cardiovascular<sup>8</sup>. Essa deposição sistêmica provoca inflamação crônica e associar a gota com as comorbidades<sup>8</sup>.

Uma pesquisa realizada no ano de 2007-2008 mostrou que entre os pacientes com gotas, 74% apresentavam hipertensão, 71% doença renal crônica, 26% diabetes, 14% história de infarto do miocárdio, 11% insuficiência cardíaca e 10% história de acidente vascular cerebral<sup>8</sup>.

A hiperuricemia, ou seja, concentração sérica de urato igual ou maior que 6,8 mg/dl é causada pelo déficit de excreção dos ácidos úricos pelo rim (90% dos casos) e pela produção exacerbada do ácido úrico (10% dos casos)<sup>2,4,5</sup>. Os níveis dependem de fatores metabólicos determinados geneticamente, por exemplo atividade enzimática, fatores nutricionais e a eficácia da excreção renal<sup>2,4,5</sup>. Existem pacientes portadores de gota que não apresentam hiperuricemia, assim como existem pacientes com hiperuricemia que não apresentam gota<sup>2,4,5</sup>. Cerca de 10% da população etm hiperuricemia e apenas 0,5% se apresentam clinicamente com gota<sup>2,4,5</sup>. Estudos mostram que altas concentrações de urato sérico com gota tofácea apresentam maior prevalência de comorbidades e mortalidade mais alta<sup>3,8,10</sup>.

Os fatores de risco para gota são idade avançada, sexo masculino, etnia negra, hiperuricemia, obesidade, dieta rica em purinas, resistência à insulina, diabetes, ingestão



alcoólica, principalmente bebidas destiladas, medicamentos, especialmente diurético tiazídico, aspirina etambutol, insulina em doses altas, síndrome metabólica, hipertensão arterial, obesidade, substâncias tóxicas como chumbo, insuficiência renal, doenças cardiovasculares<sup>2,6</sup>.

Um estudo epidemiológico mostrou que o sexo masculino, sexo, hipertensão, uso de diurético, função renal, ingestão de álcool, consumo de bebidas adoçadas com açúcar rico em frutose, aumento das porções diárias de carne e frutos do mar foram associados a maior risco de gota tofácea<sup>3</sup>. As doenças cardíacas, diabetes, hipertensão, obesidade, doença renal, hiperlipidemia, menopausa e cirurgia foram também associados a maior risco de gota<sup>3</sup>. Além disso, associam o consumo de laticínios com baixo ou sem gordura protetores<sup>3</sup>. Estudos genéticos tanto em afro-americanos mostraram que o loci associado à hiperuricemia está presente nos ancestrais europeus<sup>3</sup>.

A causa da gota pode ser decorrente da interação entre fatores genéticos ou ambientais. Esta pode ser dividida em primária quando está relacionada ao erro inato do metabolismo das purinas ou secundária a outras condições ou enfermidades que provocam hiperuricemia<sup>2,3</sup>.

O diagnóstico de gota é clínico, entretanto o padrão ouro é a presença de cristais de ácido úrico no líquido sinovial e/ou no tofo<sup>5</sup>. O diagnóstico é baseado em uma história de mais de um ataque de artrite aguda, desenvolvimento de inflamação máxima em um dia, ataque de monoartrite ou oligoartrite, vermelhidão nas articulações, primeira articulação metatarsofalangeana dolorida ou edemaciada, ataque unilateral da articulação do tarso, tofos e presença de hiperuricemia<sup>11</sup>. Os critérios do American College of Rheumatology são os mais utilizados para o diagnóstico de gota sendo citados **no quadro 1**<sup>11</sup>.

Quadro 1: Critérios American College of Rheumatology

Presença de cristais de urato característicos no fluido articular OU
Presença de um tofo comprovado por conter cristais de urato por meios químicos ou microscopia de luz polarizada (birrefringência negativa e brilhante à microscopia de luz polarizada compensada) OU
Presença de seis ou mais dos seguintes achados clínicos, laboratoriais ou radiológicos: edema assimétrico dentro de uma articulação na radiografia, ataque de artrite monoarticular, cultura de fluido articular negativa para microorganismos durante o ataque de inflamação articular, desenvolvimento de inflamação máxima em um dia, hiperuricemia, vermelhidão nas articulações, mais de um ataque de

artrite aguda, dor ou vermelhidão na primeira articulação metatarsofalangiana, cisto subcortical sem erosões na radiografia, tofo suspeito, ataque unilateral envolvendo a primeira articulação metatarsofalangiana, ataque unilateral envolvendo a articulação do tarso

Fonte: Hainer BL<sup>1</sup>

Os métodos de imagem, especialmente a ultrassonografia, podem ser úteis para auxílio diagnóstico e seguimento do tratamento dos pacientes com gota através da quantificação dos tofos nos pacientes com gota tofácea crônica<sup>4</sup>. Ademais, o uso de tomografia computadorizada de dupla energia ou ultrassonografia podem melhorar precisão de diagnóstico<sup>11</sup>. A radiografia pode revelar as mudanças císticas características na porção epifisária do osso e também destruição da cartilagem e articulação<sup>2,11</sup>. Na artropatia crônica da gota pode-se mostrar no estudo radiológico a lesão em “saca-bocado”, ou seja, erosão óssea bem definida de borda saliente com preservação do espaço articular<sup>2</sup>.

Os níveis elevados de ácido úrico sérico formam cristais que se depositam nas articulações e em outros tecido, provocando inflamação da sinóvia<sup>1,4,5</sup>. Após um longo período de tempo, os cristais de ácido úrico podem acumular e formar grandes depósitos, chamados de tofos<sup>1,4,5</sup>. Os tofos são nódulos subcutâneos compostos de cristais de urato monossódico em uma matriz de lipídios, proteínas e mucopolissacarídeos e pode ser encontrado principalmente ao redor das articulações que sofreram ataques de gota, como nas superfícies externas das mãos, cotovelos, pés, joelhos, apêndices auriculares e ponta do nariz<sup>1,4,5</sup>. Além disso, os critais de ácido úrico podem formar pedras nos rins, nos ureteres, na bexiga<sup>1,4,5</sup>. Sendo assim, a gota pode associar a doenças renais e hipertensão arterial<sup>1,4,5</sup>.

Existem quatro estágios clínicos da gota, sendo estas **citadas na tabela 1**.

Tabela 1: Fases da gota

Artrite gotosa aguda	Dor intensa, tumefação súbita e graves, descamação de pele sobre articulação afetada, pele avermelhada ao redor da articulação e hipersensibilidade, geralmente em uma articulação (1 metatarso ou do joelho) e que cessa em 5 a 10 dias. Geralmente tem início à noite e no início da manhã. É associada a hiperuricemia.
Hiperuricemia	Período assintomático, apenas com elevação

assintomática	dos níveis séricos de ácido úrico
Gota intercrítica	Paciente assintomático após episódio agudo de crise álgica de gota. Quanto mais eficiente o tratamento maior período sem crise e melhor prognóstico.
Gota tofácea crônica	Hiperuricemia sem tratamento a longo prazo que se manifesta com tofos secundários ao acúmulo de ácido úrico, matriz proteica, células inflamatórias e células gigantes de corpo estranho nos tendões, ligamentos, cartilagens, bolsas, tecido celular subcutâneo e nas regiões periarticulares. Pode ter rigidez persistente, dor leve a moderada em uma ou mais articulações

Fonte: Fernandes EA<sup>4</sup>, Sociedade Brasileira de Reumatologia<sup>5</sup>

Os episódios de gota podem ser desencadeados por traumatismo articulares, ingestão em excesso de álcool e alguns alimentos, cirurgias, uso de diuréticos, doenças graves e súbitas, algumas dietas, quimioterapia<sup>5,6</sup>.

Os episódios agudos, se não controlados pela medicação, podem ser mais frequentes e com maior duração<sup>5</sup>. Os episódios repetidos podem lesar as articulações e se tem lesão ocorre rigidez e limitação de movimento<sup>5</sup>. Somado a isto, as crises agudas de gota pode causar uma sobrecarga para a sociedade, visto que é uma causa significativa de licença médica<sup>10</sup>.

Um estudo caso-controle realizado com paciente portadores de diabetes do tipo 2 mostrou que o aumento do nível sérico de ácido úrico está mais associado aos hipertensos, obesos, controle glicêmico deficiente e com alteração no lipidograma<sup>9</sup>. Assim, concluíram que o aumento do ácido urico está associado a componentes da síndrome metabólica e de nefropatia diabética<sup>9</sup>.

Existem diversas comorbidades em indivíduos com gota (**Tabela 2**), sendo importante o seu manejo, visto que estas tem elevada morbimortalidade<sup>3</sup>.

Tabela 2: Comorbidades em pacientes com gota

Sistema	Quadro clínico
Cardiovascular	Hipertensão Doença coronariana Aterosclerose Insuficiência cardíaca

	Doença vascular periférica Fibrilação atrial Tromboembolismo
Renal/Geniturinário	Doença renal crônica Nefrolitíase Disfunção erétil
Metabólico	Diabetes Síndrome metabólica Osteoporose
Neurológico	Doença de Alzheimer Demência vascular Mal de Parkinson
Oftalmológico	Degeneração macular
Reumatológico	Osteoartrite

Fonte: Jasvinder A<sup>3</sup>.

Existem evidências que mostram que as doenças cardiovascular estão associados com altas concentrações de urato, pois estes causam disfunção endotelial por meio do bloqueio de mecanismos vasodilatadores mediados pelo óxido nítrico e ativa o sistema renina angiotensina, a qual eleva a hipertensão glomerular<sup>3,8</sup>. Ademais, foi associado a presença de cristais de urato com calcificação vascular nas artérias coronárias e aorta torácica, o que enfatiza o efeito inflamatório do urato no tecido vascular<sup>3,8</sup>. Pacientes com gota apresentam alta probabilidade de ter elevado risco cardiovascular<sup>12</sup>, sendo assim, deve-se orientar quanto a cessação de tabagismo, controle da pressão arterial e estabilização da placa de ateroma ou redução de lípidos com estatinas<sup>3</sup>.

Uma análise dos participantes do estudos REGARDS mostrou que a gota pode ser um fator de risco para insuficiência cardíaca incidente com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada e reduzida a qual pode ser explicada pela inflamação crônica e sistêmica, resistência à insulina e níveis elevados de urato sérico<sup>13</sup>. Neste estudo, mostrou-se que a gota foi associada a um maior risco de mortalidade<sup>13</sup>.

Estudos mostram que alguns medicamentos usados para tratar a hipertensão afeta os níveis de urato sérico ou induz crises e torna mais difícil o manejo da gota<sup>3</sup>. No entanto, o anti-hipertensivo losartana pode facilitar o manejo por meio do efeito de redução dos níveis séricos de urato<sup>3</sup>.

Um estudo mostrou que os pacientes com gota não controlada (ácido úrico sérico maior ou igual 8,0 mg/dl tinham maior prevalência e gravidade da doença renal, cardiovascular e diabetes e número de hospitalizações quando comparados com pacientes com gota controlada (menor que 6 mg/dl) <sup>7</sup>.

Uma meta-análise de estudos até 2010 mostrou relação de hiperuricemia com acidente vascular cerebral<sup>3</sup>. A associação da doença neurodegenerativa com gota é baseada ao fato que o urato é um importante antioxidante, no entanto, ainda é obscuro a relação destas enfermidades com gota<sup>3,10</sup>.

Existem associações de hiperuricemia e gota em pacientes com DRC, tanto por um efeito direto de hiperuricemia no rim, quanto efeito de outras comorbidades de gota, toxicidade renal de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) que são usados para tratamento de crise. A gota pode causar uma nefrite tubulointersticial crônica<sup>10</sup>. Assim, o manejo adequado de gota está associado a menor risco de deterioração da função renal<sup>3</sup>. Outrossim, na síndrome de lise tumoral pode elevar os níveis de urato, sendo necessário o manejo deste para evitar uma lesão renal extensa<sup>10</sup>.

Um estudo multicêntrico entre pacientes irlandeses evidenciou uma alta carga de gota nos pacientes com doença renal crônica, representando cerca de 16,6% da população estudada<sup>14</sup>. Além disso, associaram função renal baixa, albumina sérica baixa e piora do hiperparatireoidismo secundário como maior probabilidade em desenvolver gota<sup>14</sup>.

Um estudo sueco mostrou incidência elevada de psoríase, transplante de órgãos, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), assim como diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca, alcoolismo, doença renal e câncer em pacientes com gota<sup>10</sup>.

Uma metanálise de Bredemeier et al mostrou um efeito protetor moderado da redução do urato com uso de medicações que inibem a xantina oxidase, como alopurinol em risco de eventos cardiovasculares<sup>10</sup>.

Uma pesquisa realizada no PubMed entre o período de 1920 a 2020 obteve resultados de relatos de deposição de uratos no estudo histopatológico na coluna vertebral nos discos intervertebrais (tofós espinhais), sendo mais frequente na coluna lombar tendo como principal sintoma a dor nas costas<sup>8</sup>. Além do mais, tem-se relato de deposição de urato ocular podendo ter diversas apresentações clínicas, a depender do local depositado<sup>8</sup>. Ainda houve relatos de tofós hepáticos, intra-pancreáticos e no

intestino<sup>8</sup>.

A gota pode ser controlada, prevenida e controlada com medicações<sup>5</sup>. Isto pode evitar os episódios agudos e a lesão articular de longo prazo<sup>5</sup>.

O tratamento da gota se constitui em dois pilares principais, a dieta e a medicação. No entanto, o tratamento não visa cura definitiva, apenas controle<sup>5</sup>. O tratamento tem o objetivo de aliviar dor e tumefação no período agudo, abreviar duração da inflamação (tofos) e prevenir episódios futuros a fim de evitar lesões na articulação e evitar cálculos e ácido úrico nos rins<sup>5</sup>. A meta a ser alcançada é nível de sérico de ácido úrico menor ou igual a 5 mg/dl, se presença de tofos ou 6 mg/dl, se ausência de tofos<sup>3,6</sup>.

As indicações para realizar a terapia de redução de ácido úrico são: frequência de mais de 3 vezes por ano de crises de gota ou formação de tofos de gota na articulação<sup>15</sup>. Recomenda-se acompanhar por meio da verificação de frequência de crises a cada 4 semanas e o nível sérico do ácido úrico. Inicia-se a terapia com alopurinol 100 mg, 1 vez ao dia (máximo 2 vezes por dia 300 mg)<sup>15</sup>. No entanto, na presença de tofos aumenta dose até 300 mg e só desaparecem depois de 6 a 12 meses<sup>15</sup>.

Utiliza-se colchicina (impede a migração de polimorfonucleares para espaço articular e por consequência a inflamação local) e/ou anti-inflamatórios não esteroide (primeira linha), para episódio agudo, no entanto nos casos refratários utiliza-se corticosteroides e antagonista de IL-1 (Canakimumabe)<sup>11</sup>.

Para controle do nível sérico de ácido úrico (droga uricostática) pode-se utilizar alopurinol que atua inibindo a enzima xantina-oxidase a qual age em hipoxantina e xantina transformando-as em ácido úrico<sup>2,5,6</sup>. Em caso de efeitos adversos pode-se utilizar benzobromarona, sendo contraindicada em pessoas com história de cálculo renal ou baixo volume urinário<sup>2,5,6</sup>. Estudos mostram que a combinação de alopurinol e benzobromarona em paciente com gota crônica tofácea elimina os tofos<sup>2,5,6</sup>.

Somado as drogas citadas, existe a probenecida, sulfinpirazona, febuxostate<sup>5</sup>. Após 12 meses, a terapia de redução de urato reduz a frequência dos ataques de gota<sup>11</sup>. A fim de prevenir, também pode-se utilizar colchicina na dose de 1 a 1,5 mg/dia<sup>6</sup>.

Na dieta, busca-se redução das sardinhas, anchovas, frutos do mar, aves domésticas, carne vermelha, muídos (rim, fígado), legumes<sup>5</sup>. Deve-se limitar a quantidade ingerida de álcool<sup>5</sup>. No entanto, algumas orientações devem ser dadas ao portador de gota<sup>5</sup>. Recomenda-se perda de peso e atividade física visto que a obesidade está relacionado com altos níveis de ácido úrico<sup>5</sup>. Ademais, recomenda-se ingestão de

cerca de 3L de água, especialmente se tiver cálculos renais<sup>5</sup>. Vale ressaltar que não há evidência suficiente para determinar se a mudança na dieta e no estilo de vida são eficazes para controlar a gota<sup>11</sup>. No entanto, sabe-se que a o IMC elevado é um fator de risco para gota<sup>16</sup>.

Um estudo de coorte mostrou que fatores modificáveis como manutenção do IMC (índice de massa corporal) normal, evitar consumo de álcool, ingerir dieta rica em frutas, vegetais e laticínicos com baixo teor de gordura, pobre em carnes vermelhas e processadas, bebidas adoçadas e sem uso de diurético mostrou risco menor de gota, sendo estimado que 77% dos casos poderiam ter sido evitados com essas modificações<sup>17</sup>. Neste estudo, foi associado o excesso de adiposidade como o fator de risco mais importante para desenvolvimento de gota<sup>17</sup>.

A hiperuricemia está relacionada com morbidades não relacionadas a deposição de cristais, por exemplo a hipertensão, insuficiência renal, doença cardiovascular, diabetes mellitus, obesidade<sup>2</sup>. A hiperuricemia pode provocar uma elevação na excreção de ácido úrico pelo rim e baixo ph na urina podendo formar cálculos (urolitíase) e nefropatia úrica decorrente do depósito de cristais de urato nos interstícios renais<sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

A gota é a artropatia inflamatória mais prevalente no mundo. O diagnóstico precoce de gota permite que a intervenção seja realizada. A intervenção tende a diminuir os níveis séricos de ácido úrico e por consequência, as complicações a longo prazo do depósito de cristais de urato, como tofos, dor crônica, deformidade e limitação da função articular. A hiperuricemia pode provocar urolitíase e outras lesões renais. A gota pode ainda estar associada a síndrome metabólica, hipertensão arterial sendo esta uma elevada causa de morbimortalidade na população no geral, principalmente por eventos cardiovascular e acidente vascular cerebral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hainer BL, Matheson E, Wilkes T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. *Am Fam Physician* 2014 Dec 15;90 (12): 832-836
2. Heckler AM, Wust BU, Libardoni KSB, Oliveira TB. Gota: Uma revisão da literatura. *Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas*, 2017; 1(1)52-64
3. Jasvinder A, Singh AG. Gout epidemiology and comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Volume 50, Issue 3, Supplement, 2020, Pages S11-S16.



4. Fernandes EA, Bergamaschi SB, Rodrigues TC, Dias GC, Malmann R et. Al. Aspectos relevantes do diagnóstico e seguimento por imagem na gota. Rev bras reumatol . 2017;57(1):64-72
5. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Cartilha: Gota. Arthritis Foundation, 30.542. 12 de março de 2019.
6. Novaes GS. Gota: Update. Rev. Fac. Ciênc.Méd. Sorocaba, v. 10, n. 2, p. 1 - 6, 2008
7. Francis-Sedlak M, LaMoreaux B, Padnick-Silver L, Holt RJ, Bello AE. Characteristics, Comorbidities, and Potential Consequences of Uncontrolled Gout: An Insurance-Claims Database Study. Rheumatol Ther. 2021;8(1):183-197.
8. Khanna P, Johnson RJ, Marder B, LaMoreaux B, Kumar A. Systemic Urate Deposition: An Unrecognized Complication of Gout?. J Clin Med. 2020;9(10):3204. Published 2020 Oct 3.
9. Foaud M, Fathy H, Zidan A. Ácido úrico sérico e sua associação com hipertensão, nefropatia precoce e doença renal crônica em pacientes diabéticos tipo 2. J Bras Nefrol 2016;38(4):403-410
10. Dehlin M et.al. Gikt och hyperurikemi starkt associerade med folksjukdomar. Läkartidningen, 2020, Volym 117
11. Noss MR, Saguil A. Gout: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2017 Nov 15;96 (10): 668-670
12. Gamala M, Jacobs JW, Linn-Rasker SP et.al. Cardiovascular risk in patients with new gout: should we reclassify the risk? Brief Papers, 2020 Vol.38, n3.
13. Colantonio LD, Saag KG, Singh JA, et al. Gout is associated with an increased risk for incident heart failure among older adults: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort study. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):86. Published 2020 Apr 16. doi:10.1186/s13075-020-02175-2
14. Mohammed E, Browne LD, Kumar A U A, Adeeb F, Fraser AD, Stack AG. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: A national study. PLoS One. 2019;14(1):e0210487. Published 2019 Jan 25. doi:10.1371/journal.pone.0210487
15. Janssens HJEM, Lagro HAHM, Van Peet PG, Gorter KJ, Van der Pas P, Van der Paardt M†, Woutersen-Koch H. Artrite Resumo de diretriz NHG M90. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, 2009.
16. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study. Rheumatology (Oxford). 2018 Dec 1;57(12):2145-2148.
17. McCormick N, Rai SK, Lu N, Yokose C, Curhan GC, Choi HK. Estimation of Primary Prevention of Gout in Men Through Modification of Obesity and Other Key Lifestyle Factors. JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2027421.

# VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA E INDICAÇÕES NO PERÍODO NEONATAL

## NON INVASIVE VENTILATORY MODE AND ITS INDICATIONS IN THE NEONATAL PERIOD

---

*Ana Carolina Rodrigues Portella<sup>1</sup>; Simone Rodrigues<sup>2</sup>.*

---

1 Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[carolrod\\_93@hotmail.com](mailto:carolrod_93@hotmail.com)

2 Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[simonerodrigues@unifeso.edu.br](mailto:simonerodrigues@unifeso.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** A ventilação não invasiva (VNI) é definida como o método ventilatório no qual a pressão positiva é colocada na via aérea do indivíduo através de interfaces nasais sem o uso da intubação traqueal, tem indicação no suporte ventilatório por meio da melhora da capacidade residual funcional nos quadros clínicos que cursam com insuficiência ventilatória aguda por diversas origens. **Objetivos:** Descrever as particularidades dos modos ventilatórios não invasivos utilizados no período neonatal e suas indicações. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura existente através da busca de artigos indexados em distintas bases de dados bibliográficas. **Discussão:** A mortalidade neonatal (entre 0 e 27 dias de vida) representa cerca de 60 a 70% da mortalidade infantil, sendo esta última um indicador da condição de vida e saúde de uma população. As afecções perinatais são designadas como a causa mais frequente de morte no primeiro ano de vida e nos menores de cinco anos. Existe evidência que mostra que o uso profilático de VNI nos primeiros minutos de vida, sendo a Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) o modo mais usado, pode retardar ou impedir a evolução para displasia broncopulmonar e reduzir necessidade de ventilação invasiva. **Conclusão:** O período neonatal é a fase com maior índice de mortalidade infantil, principalmente no casos de RN prematuros. A escolha adequada do modo ventilatório evita desfechos desfavoráveis, assim como reduz desenvolvimento de displasia broncopulmonar e óbito.

**Descritores:** Ventilação não Invasiva; Neonatologia; Perinatologia; Assistência Perinatal.

### ABSTRACT

**Introduction:** Noninvasive ventilation (NIV) is defined as the ventilatory method in which positive pressure is placed in the individual's airway through nasal interfaces

without the use of tracheal intubation, is indicated for ventilatory support by improving residual capacity functional in clinical conditions with acute ventilatory failure from different sources. **Aims:** To describe the particularities of non-invasive ventilation modes used in the neonatal period and their indications. **Methods:** This is a bibliographic review of the existing literature through the search for articles indexed in different bibliographic databases. **Discussion:** Neonatal mortality (between 0 and 27 days of life) represents about 60 to 70% of infant mortality, the latter being an indicator of the life and health condition of a population. Perinatal disorders are designated as the most frequent cause of death in the first year of life and in children under five years of age. There is evidence that shows that the prophylactic use of NIV in the first minutes of life, being the Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) the most used, can delay or prevent the progression to bronchopulmonary dysplasia and reduce the need for invasive ventilation. **Conclusions:** The neonatal period is the phase with the highest rate of infant mortality, especially in cases of premature. The adequate choice of the ventilatory mode avoids unfavorable outcomes, as well as reduces the development of bronchopulmonary dysplasia and death.

**Keywords:** *Noninvasive Ventilation; Neonatology; Perinatology; Perinatal Care.*

## INTRODUÇÃO

A ventilação não invasiva (VNI) é definida como o método ventilatório a qual a pressão positiva é posta na via aérea através de interfaces nasais sem o uso da intubação traqueal<sup>1</sup>. Envolve geradores de pressão e capacidade de fornecer um ou dois níveis de pressões em diferentes taxas de ventilação<sup>1</sup>. Cerca de 70% dos RN prematuros extremos requerem suporte de pressão positiva<sup>1,2,3</sup>. Quatro modos são utilizados em bebês prematuros, sendo este grupo os que mais necessitam de uso de ventilação não invasiva<sup>1</sup>. Os modos são CPAP (continuous positive airway pressure), CPAP bilevel ou Bi-PAP (CPAP com dois níveis de pressão positiva), Si-PAP (respirações com suspiro acima de uma pressão CPAP de linha de base), HFNC (cânula nasal de alto fluxo)<sup>1,2,3</sup>. Os modos NHFV (Nasal High Frequency Ventilation – Ventilação nasal e alta frequência), NHFOV (ventilação oscilatória nasal de alta frequência), NHFJV (ventilação nasal de alta frequência a jato), NIV-NAVA (assistência ventilatória ajustada neuralmente não invasiva) não são bem estudadas em bebês extremamente prematuros, entretanto, apresentam suas indicações<sup>1,2,3</sup>. Sendo CPAP o método mais amplamente usado nas unidades de terapia intensiva neonatal<sup>1,2,3</sup>.

O período neonatal é definido pelos 27 dias a partir do nascimento. No Brasil, as mortes infantis se concentram na primeira semana de vida, principalmente no primeiro dia<sup>4</sup>. Portanto, a fim de alcançar o nível desejável de saúde para população brasileira, deve-se realizar ações baseadas nos indicadores assistenciais como a mortalidade infantil e outras condições do nascimento.

A ventilação não invasiva têm a finalidade de recrutar alveólos promovendo aumento da capacidade residual funcional, diminuição do trabalho respiratório, da fadiga e das necessidades de oxigênio suplementar, melhora da relação ventilação/perfusão e aumento da ventilação minuto. Ademais, este método previne o colapso e obstrução das via aéreas, diminuindo os episódios de apneia, bradicardia e a necessidade de transferência para unidades intensivas<sup>1,3,5,6</sup>. Quando comparada a intubação intratraqueal, a VNI tem vantagens relacionadas ao conforto da criança devido à possibilidade de deglutição, fala e preservar os mecanismos de defesa das vias aéreas, facilidade de início, de implementação e retirada, além de diminuição da infecção relacionada a ventilação pulmonar mecânica e displasia broncopulmonar<sup>1,3,5,6</sup>.

A incapacidade de alcançar troca gasosa adequada ao nascimento representa uma causa importante de morbidade e mortalidade perinatais. Os recém-nascidos (RN) devem ser prontamente estabilizados com suporte respiratório mesmo antes de achar um diagnóstico definitivo.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Descrever as particularidades dos modos ventilatorios não invasivos utilizados no periodo neonatal e suas indicações.

### **Objetivos secundários**

Apresentar os efeitos fisiológicos da aplicação da VNI.

Comparar o método de ventilação não invasiva e a intubação orotraqueal.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliografia da literatura existente através da busca de artigos indexados em distintas bases de dados bibliograficas: PubMed, Scielo, BVS e Google acadêmico. Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: “*Noninvasive Ventilation*”, “*Neonatology*”, “*Perinatology*”, “*Perinatal Care*”. Tais descritores foram empregados no site PubMed,

utilizando-se do operador booleano “AND”, sendo encontrados 315 publicações.

Os critérios de inclusão foram artigos completos entre os anos 2003 a 2021. Os critérios de exclusão foram artigos que não respondiam os objetivos e nem se encontrava no período estabelecido. Foram selecionados 20 artigos com relevância para o estudo.

## DISCUSSÃO

A forma pela qual a ventilação não invasiva melhora a oxigenação se baseia no aumento da capacidade residual funcional, permitindo abertura dos alveólos colapsados, diminuindo o shunt intrapulmonar e melhorando a complacência pulmonar<sup>2,3,5</sup>. O aumento da capacidade residual funcional diminui a distorção da parede torácica, melhora os esforços de respiração espontânea, preserva o surfactante endógeno, diminui a necessidade de administração de surfactante e a necessidade e duração da ventilação mecânica invasiva<sup>2,3,5</sup>. A aplicação de pressão positiva pode diminuir a resistência ao fluxo, como ocorre no caso do uso de CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas)<sup>2,3,5</sup>. Tanto o CPAP quanto o NIPPV (ventilação nasal precoce com pressão positiva intermitente) podem desencadear o reflexo de inflação de Hering-Breuer, que cessa a atividade respiratória. No RN prematuro, esse reflexo produz respiração corrente rápida e superficial<sup>2,3,5</sup>. Em RN a termo e pós-termo, o reflexo evita volumes correntes excessivos e só pode ser estimulado se o volume de insuflação aumentar além de um limite crítico<sup>2,3,5</sup>.

O somatório de diminuição do trabalho ventilatório e aumento do fornecimento de oxigênio permite aumento da ventilação minuto<sup>2,3,5</sup>.

A intubação traqueal é indicada nos casos onde a ventilação com pressão positiva com balão e máscara se prolonga ou quando é ineficaz ou é contraindicada<sup>3,5</sup>. De forma frequente, o uso do CPAP falha em casos de hipopneia ou apneia, sendo necessário a intubação e a ventilação invasiva<sup>7</sup>. Ademais, também é indicada quando há obstrução das vias aéreas<sup>7</sup>.

A ventilação mecânica (VM) é um método que salva vidas, no entanto, pode causar lesão pulmonar e alterar a hemodinâmica com repercussões secundárias no cérebro e outros órgãos. A ventilação pode causar lesão pulmonar induzida por ventilação<sup>8</sup>.

Shi et al. (2020) realizou um estudo recente no qual apresentou a ventilação-não invasiva (VNI) como um método que reduz o risco de displasia broncopulmonar quando comparada à ventilação mecânica invasiva (VMI). Sendo assim, a VNI representa o

método de preferência no manejo da síndrome do desconforto respiratório em RN.

A ventilação invasiva apresenta diversos pontos negativos quando comparados à ventilação autoinflável por máscara<sup>4</sup>. A presença da cânula na traqueia, quando ultrapassa a laringe, anula a pressão expiratória final intrínseca e diminui a pressão intratraqueal durante a expiração, o que pode levar a colapso pulmonar com redução do volume pulmonar e da capacidade residual funcional<sup>4</sup>. Para diminuir este risco, é importante realizar a manutenção de PEEP<sup>4</sup>. A intubação traqueal em RN está relacionado a diversas complicações, como infecções, ulceração, edema da mucosa, hemorragia, estenose e displasia broncopulmonar, o que gera um aumento da morbimortalidade<sup>3,5,6,9,10</sup>. Somado a isto, a intubação de recém nascidos na sala de parto foi associado a um maior risco de necessidade prolongada de oxigênio<sup>11</sup>.

A displasia broncopulmonar é uma morbidade comum decorrente do nascimento prematuro, sendo esta causada por lesão concomitante e desenvolvimento inadequado dos pulmões imaturos<sup>8</sup>. Para evitar efeitos adversos, o suporte com VM deve ter algumas propriedades estabelecidas: segmentação por volume com intuito de minimizar o volutrauma; uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) para manutenção do recrutamento pulmonar e assim evitar atelectasia; evitar altos níveis de oxigênio inspirado; definir metas para troca gasosa que não visam níveis normais (hipercapnia permissiva modesta); uso de ventilação de alta frequência, como ventilação oscilatória ou a jato, como estratégia de resgate para neonatos com insuficiência respiratória refratária durante ventilação mecânica convencional ou como estratégia de ventilação inicial em neonatos com alto risco de lesão pulmonar induzida por ventilação<sup>8</sup>.

Em 1937 ocorreu pela primeira vez o uso da pressão positiva de forma não invasiva, a qual mostrou que a pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) oferecida por meio de uma máscara facial poderia ser benéfica no tratamento do edema agudo pulmonar<sup>5</sup>. Na década de 80, ocorreu um aumento no uso da VNI por meios variados, como modos inalatórios e uso de interfaces<sup>5</sup>. Portanto, a partir desse momento a sua indicação tem como objetivo suporte ventilatório por meio da melhora da capacidade residual funcional nos quadros clínicos que cursam com insuficiência ventilatória aguda por diversas origens<sup>3,5</sup>.

Até o final do século XIX, as taxas de mortalidade entre os recém-nascidos, principalmente de baixo peso, era bastante elevada, sendo isto atribuído à fraqueza da vida<sup>9</sup>. Entretanto, ao longo do século XX, o desenvolvimento de intervenções para o



cuidado integral no período perinatal foi responsável por redução da mortalidade nesse grupo<sup>9</sup>.

A mortalidade neonatal (entre 0 e 27 dias de vida) representa cerca de 60 a 70% da mortalidade infantil, sendo essa um indicador da condição de vida e saúde de uma população<sup>4</sup>. As afecções perinatais são as causas mais frequentes de morte em menores de cinco anos, especialmente no primeiro ano de vida, e são consideradas causas evitáveis. A asfixia neonatal é uma das principais razões de elevada morbidade em RN e a causa de sequelas graves para o indivíduo<sup>4</sup>.

No Brasil, cerca de três milhões de crianças nascem por ano e algumas podem necessitar de manobras de reanimação. O índice de RN que precisam de manobras de ressuscitação é inversamente proporcional a idade gestacional e/ou peso ao nascer<sup>4,12</sup>. Durante a assistência no período neonatal, cerca de 1 a cada 10 RN nascidos precisam de ventilação com pressão positiva e apenas 1 a cada 100 RN necessitam de intubação e/ou massagem cardíaca<sup>4</sup>. Portanto, observa-se que a ventilação não invasiva é usada de forma habitual na reanimação neonatal.

A ventilação pulmonar é um procedimento simples e efetivo no período de reanimação neonatal do RN na sala de parto<sup>4</sup>. É indicada quando há falha na execução dos passos iniciais realizados em 30 segundos, ou seja, prover calor, manter permeabilidade das vias aéreas e colocar o sensor do oxímetro de pulso quando o RN apresente pelo menos uma das seguintes situações: apneia, respiração irregular, frequência cardíaca (FC) menor que 100 batimentos por minuto<sup>4</sup>.

Há décadas, diversos bebês prematuros eram intubados de forma profilática na sala de parto para tratamento de afecções perinatais<sup>13</sup>. Com o surgimento de métodos de ventilação não invasiva, principalmente com advento do CPAP nasal, a condução destas enfermidades passou a ser feita de forma mais simples, com eficácia e com menos complicações<sup>13</sup>.

A síndrome do desconforto respiratório ou doença da membrana hialina é a principal causa de problema respiratório em bebês prematuros<sup>14</sup>. Tem na sua fisiopatologia a deficiência de surfactante, que reduz a tensão superficial alveolar, o que provoca diminuição na pressão necessária para manter os alvéolos pérvios e estabilidade alveolar<sup>14</sup>. Dessa forma, para indivíduos com idade gestacional menor que 32 semanas e com risco da doença da membrana hialina preconiza-se o uso da pressão positiva para prevenir atelectasia<sup>14</sup>. O método de pressão positiva varia de acordo com



esforço respiratório do lactente<sup>14</sup> (Quadro 1).

Quadro 1: Escolha do suporte respiratório em bebês com risco de síndrome do desconforto respiratório

Estado respiratório do bebê	Conduta
Respiração irregular sustentada	Realizar pressão positiva não invasiva por pressão nasal positiva contínua nas vias aéreas (nCPAP) e a ventilação nasal com pressão positiva intermitente (NIPPV). A escolha depende do custo e da disponibilidade. NIPPV pode ser mais eficaz que nCPAP porém é mais caro e complexo de usar. Dessa forma, o nCPAP é o método preferido.
Apneia ou com esforço respiratório insuficiente e/ou frequência cardíaca menor que 100 batimentos por minuto	Realizar a reanimação com bolsa e máscara. Caso não responda, procede com intubação traqueal e ventilação mecânica invasiva

Fonte: Martin R<sup>14</sup>

Durante a reanimação neonatal, existem diversos equipamentos que podem ser utilizados na ventilação, como o balão autoinflável e o ventilador mecânico manual em T<sup>4,15,16</sup>. Nos equipamentos para reanimação em RN com 34 semanas ou mais pode-se utilizar a máscara facial, máscara laríngea ou a cânula traqueal como interface entre o equipamento para ventilação e o RN. O emprego correto dos equipamentos garante o sucesso terapêutico, ou seja, a dilatação da vasculatura pulmonar e a hematose apropriada<sup>4,13</sup>. As características dos equipamentos foram citadas na **tabela 1**.

Tabela 1: Equipamentos para ventilar o RN durante reanimação

	Balão autoinflável	Ventilador mecânico manual em T
Características gerais	Fácil manuseio. Não necessita de fonte de gás. Baixo custo. Não fornece pico de pressão inspiratória constante. Fornece concentração de O <sub>2</sub> variável .	Relativamente fácil manuseio. Permite administrar pressão inspiratória e PEEP constantes e ajustáveis, de acordo com a resposta clínica do RN. Necessita de fonte de O <sub>2</sub> e Ar comprimido. Geralmente fixa o fluxo gasoso em 10L/minuto e limita a pressão máxima do circuito em 40 cmH <sub>2</sub> O
Concentração de oxigênio	Fornece cerca de 90-100% de O <sub>2</sub> com reservatório e concentração variável de O <sub>2</sub> sem reservatório. Varia concentração de oxigênio, sempre ligado ao blender	Fornece 100% de O <sub>2</sub> . Varia concentração de oxigênio, se ligado ao blender
Pressão inspiratória	Depende da força da compressão. Necessita de manômetro. Possui válvula limitadora de pressão.	Ajustável no equipamento
PEEP (pressão expiratória final positiva)	Não possui	Ajusto no mostrador de forma mecânica

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde<sup>4</sup>, Programa de Reanimação Neonatal<sup>15</sup>

A partir das características citadas acima, o manejo inicia-se com a ventilação não-invasiva com pressão positiva com ventilador mecânico manual em T ou balão autoinflável. Caso não seja eficaz, deve-se verificar o ajuste entre face e máscara, permeabilidade de vias aéreas e a pressão inspiratória e o funcionamento do aparelho<sup>4,16</sup>. Após correção dos problemas técnicos e caso o RN não apresente melhora, deve-se oferecer oxigênio suplementar de acordo com a saturação de oxigênio<sup>16</sup>.

Ademais, as indicações de intubação orotraqueal incluem ventilação com máscara facial não efetiva (após correção de problemas técnicos e caso a FC permaneça menor que 100 bpm), ventilação com máscara facial prolongada (por exemplo: caso a criança não retome à respiração de forma espontânea), necessidade de massagem cardíaca e/ou de adrenalina, presença de algumas anomalias congênitas. Além disso, a intubação orotraqueal deve ser considerada em RN prematuros extremos para realização de surfactante exógeno profilático<sup>4,15</sup>. Caso não haja melhora com intubação e ventilação com balão autoinflável, o neonato deve ser conduzido à unidade de terapia intensiva neonatal<sup>4</sup>.

A ventilação com pressão positiva no ventilador mecânico manual em T é usada de forma inicial na reanimação dos RN com menos de 34 semanas. Neste aparelho, deve-se fixar o fluxo gasoso em 5 a 15 litros por minuto, limitar pressão máxima do circuito em 30 a 40 cmH<sub>2</sub>O, selecionar a pressão inspiratória a ser aplicada em cada ventilação (20 a 25 cm H<sub>2</sub>O), ajustar a PEEP em 4 a 6 cmH<sub>2</sub>O e ventilar com frequência de 40 a 60 movimentos por minutos com a regra prática “ocluiu, solta, solta”<sup>15</sup>. Quando não for possível empregar o ventilador mecânico manual em T, pode realizar a ventilação com pressão positiva com balão autoinflável e máscara<sup>14</sup>. No caso da reanimação em RN com 34 semanas ou mais, pode-se iniciar a ventilação com pressão positiva com balão autoinflável ou ventilador mecânico manual em T de modo que a pressão inspiratória esteja em torno de 20 cmH<sub>2</sub>O<sup>16</sup>.

A aplicação de ventilação não-invasiva como suporte ventilatório na sala de parto tem sido utilizado com mais frequência<sup>2,17</sup>. O CPAP nasal e NIPPV (ventilação por pressão positiva intermitente nasal) são os métodos mais comuns para suporte primário ou resgate de suporte<sup>2,15</sup>. Entretanto, tanto o CPAP nasal como o BiPAP e a ventilação com bolsa e máscara facial podem ser alternativas para suporte ventilatório no RN em reanimação<sup>2,17</sup>.

Existe evidência que mostra que o uso profilático de VNI nos primeiros minutos de vida pode retardar ou impedir a evolução para displasia broncopulmonar e reduzir necessidade de ventilação invasiva e maior mortalidade<sup>17</sup>. Metáanalises com RN com menos de 32 semanas mostram que o uso de CPAP reduz a necessidade de ventilação mecânica e de surfactante exógeno no período neonatal sem elevar a incidência de pneumotórax. Ademais, existe evidência que o CPAP iniciado na sala de parto diminui a dependência de oxigênio com 36 semanas ou óbito hospitalar<sup>14,15</sup>.

Em bebês com síndrome do desconforto respiratório, o CPAP foi capaz de reduzir a mortalidade em comparação aos cuidados de suporte com apenas oxigênio suplementar. Somado a isto, em uma metanálise uso de CPAP profilático reduziu a necessidade de surfactante em comparação aos cuidados de suporte iniciais<sup>14</sup>. O CPAP após extubação mostrou reduzir a incidência de eventos clínicos adversos (apneia, acidose respiratória) e necessidade de reintubação<sup>14</sup>.

Não há ensaios clínicos randomizados com o uso de NIPPV em comparação ao CPAP na reanimação na sala de parto<sup>2</sup>. Após ressuscitação inicial, os RN são colocados em CPAP ou NIPPV<sup>2</sup>. O uso de NIPPV comparado a cânula nasal RAM ao nascimento foi associado a redução significativa na necessidade de intubação, ventilação mecânica invasiva e na massagem cardíaca na sala de parto de bebês prematuros<sup>2</sup>.

No RN com idade gestacional igual ou maior a 34 semanas que apresente critérios para ventilação não-invasiva, deve-se utilizar a VNI em ar ambiente<sup>4,15,16</sup>. Entretanto, em RN pré-termo com critérios para suporte ventilatório a concentração de oxigênio ainda não tem valor ideal, entretanto, pode iniciar com 30% e titular acrescentando cerca de 20% de acordo com a saturação de oxigênio. O aumento ou redução da concentração de oxigênio pelo blender é feito de acordo com as medidas de oximetria de pulso (frequência cardíaca e saturação de oxigênio), sendo os valores desejáveis de saturação de O<sub>2</sub> em 5 minutos de vida 70-80%, 5-10 minutos 80-90% e mais de 10 minutos 85-95%<sup>4,15,16</sup>. Caso a unidade de saúde não tenha blender ou oxímetro, deve-se observar a insuflação pulmonar e normalização da frequência cardíaca (ideal é maior que 100 batimentos por minuto)<sup>4,15,16</sup>. Se não houver melhora em 30 segundos, preconiza a realização da ventilação com pressão positiva com oxigênio a 100%<sup>4,15,16</sup>.

No caso de RN com menos de 34 semanas com respiração espontânea e frequência cardíaca maior que 100 batimentos por minutos, com desconforto respiratório e/ou saturação de oxigênio abaixo do esperado indica-se o CPAP por meio da máscara conectada ao circuito do ventilador mecânico manual em T com pressão de 4 a 6 cmH<sub>2</sub>O e fluxo gasoso de 5-15 litros por minutos com a menor quantidade de oxigênio necessária para manter a saturação de oxigênio dentro dos parâmetros normais<sup>15</sup>.

De modo geral, o fornecimento da ventilação mecânica não invasiva é feito por meio da pressão negativa externa, oscilação da parede torácica e ventilação mecânica por pressão positiva através da máscara, sendo esta última mais utilizada na população

pediátrica<sup>6</sup>.

A ventilação com pressão positiva na via aérea apresenta diversas indicações<sup>2</sup>. No cenário da unidade terapia intensiva, esta pode ser fornecida como modo primário de suporte respiratório ou ser inserida após extubação ou até mesmo usada em combinação com o tratamento com surfactante de resgate precoce<sup>2</sup>.

A ventilação por pressão positiva contínua na vias aéreas (CPAP) é utilizada para melhorar oxigenação nos indivíduos com insuficiência respiratória aguda com hipoxemia, já a ventilação com pressão positiva intermitente (IPPV) é usada para aumentar a ventilação e descansar a musculatura respiratória de pacientes com insuficiência respiratória crônica<sup>6</sup>.

O CPAP nasal é uma técnica utilizada com objetivo de manter uma pressão positiva contínua nas vias aéreas, sendo esta indicada em casos de doença da membrana hialina, taquipneia transitória do RN, apneia da prematuridade, síndrome de aspiração meconial, displasia broncopulmonar, edema pulmonar, suporte respiratório e pós extubação, traqueomalácia e paralisia diafragmática<sup>16</sup>. Este método é de fácil aplicação quando se utiliza a pronga nasal, entretanto, apresenta desvantagem quando a pronga se desloca das narinas e o escape de ar pela boca<sup>18</sup>. O CPAP tem alguns efeitos colaterais, principalmente em níveis elevados<sup>8</sup>, podendo causar distensão abdominal, intolerância alimentar, refluxo gastroesofágico, perfuração gastrointestinal, e síndromes de vazamento de ar como pneumotórax, enfisema intersticial pulmonar<sup>5</sup>. Somado a isto, o CPAP pode causar trauma nasal<sup>12</sup>.

O uso precoce de PEEP nas ventilações iniciais na sala de parto pode minimizar o edema pulmonar e a liberação de citocinas culminando em melhora da complacência pulmonar e da resposta ao surfactante<sup>4</sup>.

Existem indicações de ventilação não-invasiva que apresentam nível de evidência IA e B, estas são: abordagem inicial do RN com doença de membrana hialina, pós surfactante profilático ou terapêutico, pós extubação e apneia da prematuridade<sup>3</sup>. Entretanto, existem outras indicações que apresentam nível de evidência C, estas são: atelectasia, pneumonia, síndrome de aspiração meconial, laringomalácia, traqueomalácia, broncomalácia<sup>3</sup>. Não obstante, há contraindicações do uso de VNI estas são: mal formação da via aérea, hernia diafragmática, enterocolite necrotizante, perfuração intestinal espontânea, gastrosquisis, instabilidade hemodinâmica<sup>3</sup>.

Ensaios clínicos randomizados e prospectivos têm mostrado que o uso de CPAP

precoce reduziu a necessidade de ventilação mecânica e de surfactante, no entanto, não alterou a mortalidade intra-hospitalar ou na redução significativa da taxa de displasia broncopulmonar<sup>4,12,19</sup>.

Além do balão autoinflável com máscara e o CPAP, existem outros métodos de ventilação não invasiva<sup>1,5,12,13</sup>. Existe o CPAP bilevel (BiPAP) que utiliza dois níveis de PEEP sendo fornecidos ciclos de alternância de níveis altos e baixos de pressão positiva nas vias aéreas em intervalos de tempo pre-definidos, sendo melhor que o CPAP nasal para recrutamento alveolar e a oxigenação, este pode evitar o aumento da pressão transdiafragmática e esofágica que são ocasionados por altos níveis de CPAP<sup>1,5,12,13</sup>.

A NIPPV é um método de ventilação nasal por meio de prongas nasais ou máscara nasal que fornece ventilação de pressão positiva ciclada a tempo acima de um nível de PEEP na ausência de um tubo endotraqueal e por meio do ajuste de frequência respiratória permite atuar na PaCO<sub>2</sub><sup>2,3,5,8,12,13</sup>. A NIPPV tem o benefício de dilatar a faringe com maior diminuição das resistências das vias aéreas superiores, aumentar o esforço inspiratório espontâneo por meio do reflexo paradoxal, melhorar a conformidade e reabertura das vias aéreas parcialmente colapsadas e aumentar a capacidade residual funcional<sup>2,3,5,8,12,13</sup>.

Em uma metanálise de nove ensaios, o suporte ventilatório com NIPPV reduziu a necessidade de intubação em comparação ao CPAP, porém não houve diferença em relação a mortalidade<sup>8</sup>. Em metanálise de dez estudos, os bebês com NIPPV tinham menor falha de extubação ou necessidade de reintubação do que os designados com CPAP<sup>8</sup>. O uso de NIPPV é caro e complexo de usar. Portanto, diversos centros dão preferência ao CPAP<sup>8</sup>.

Estudos controlados e randomizados comparando o uso de CPAP nasal com BiPAP nasal no tratamento primário de RN com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica mostra que há menor taxa de apneias, trabalho respiratório, necessidade de ventilação invasiva e de evolução para displasia broncopulmonar nos submetidos a BiPAP<sup>6</sup>.

Lemyre et al. (2016) apresentam em seu trabalho uma taxa significativamente mais baixa de insuficiência respiratória e necessidade de intubação na primeira semana de vida em bebês tratados com NIPPV primária em comparação com CPAP<sup>13</sup>. [Behnke](#) et al. (2019) coloca que NIPPV como modo de ventilação pós-extubação resultou em uma taxa significativamente menor de insuficiência respiratória e taxas de reintubação quando

comparadas ao CPAP nasal<sup>12</sup>.

Baseado em evidências, o CPAP nasal é considerado o modo de VNI padrão-ouro. De forma alternativa pode-se utilizar o NIPPV. A NIPPV é de fácil manuseio, tem menos trauma nasal quando comparada ao CPAP nasal<sup>12</sup>. No entanto, uma revisão sistemática mostrou que a NIPPV reduz a necessidade de ventilação mecânica invasiva de forma mais eficaz do que o CPAP, entretanto, não é claro que NIPPV pode impactar na necessidade de ventilação a longo prazo, displasia broncopulmonar ou mortalidade<sup>12</sup>. Elenca-se como principal desvantagem da NIPPV neonatal a falta de sincronização que é difícil de alcançar e muitas vezes não está disponível<sup>9</sup>. NIPPV na UTI demonstrou diminuir a necessidade de ventilação mecânica invasiva em prematuros extremos sem aumentar as morbidades<sup>2</sup>.

Uma outra técnica alternativa mais recente é a ventilação oscilatória não invasiva de alta frequência (NHFOV), que consiste na aplicação de um fluxo de polarização gerando uma pressão de distensão contínua com oscilações sobrepostas à respiração corrente espontânea sem necessidade de sincronização. Existem poucos dados sobre o seu uso após extubação em RN prematuros e sobre sua segurança. Esse método pode ser eficaz em neonatos que precisam de recrutamento pulmonar com alta pressão de distensão para abrir os pulmões, ou seja, RN com acidose respiratória, com displasia broncopulmonar<sup>9</sup>.

A cânula nasal de alto fluxo umidificada aquecida (HFNC) é um outro método de VNI e tem a função de fornecer gás aquecido e umidificado em taxas de fluxo até 8 litros por minuto através de pequenas pontas binais, fornece PEEP e melhora a mecânica do pulmão e das vias aéreas, reduz o trabalho respiratório, a resistência inspiratória e realiza lavagem do espaço morto da nasofaringe<sup>2,12</sup>. Uma das desvantagens é a síndrome de vazamento de ar e a não mensuração da pressão gerada<sup>2,12</sup>. Este método promove melhor recrutamento pulmonar e remoção de dióxido de carbono<sup>2,12</sup>. No entanto, a evidência para seu uso como suporte respiratório primário para doença da membrana hialina ou pós extubação é limitada<sup>2,12</sup>.

Os modos HFNV tem sido usado com elevada frequência no modo resgate para tratar a hipercabia e diminuir a necessidade de intubação em RN prematuros com falha em outros modos de suporte de VNI. No entanto, são necessários estudos adicionais no uso em RN prematuros extremos<sup>2</sup>. Um estudo observacional com RN prematuros sugeriu que o uso de HFNV pode ser utilizado para estabilização dos bebês prematuros na sala



de parto e posterior transferência para unidade intensiva neonatal<sup>19</sup>.

Kallio M et al. (2019) realizou um estudo com bebês prematuros que necessitaram de oxigênio complementar foram randomizados para NIV NAVA ou CPAP. Este estudo mostrou que o NIV NAVA não teve efeito estatisticamente significativo sobre as necessidades de oxigênio ou a necessidade de ventilação invasiva em recém-nascidos prematuros<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

O período neonatal constitui a fase de maior índice de mortalidade infantil, principalmente os prematuros. A escolha adequada do modo ventilatório evita desfechos desfavoráveis, assim como reduz desenvolvimento de displasia broncopulmonar e óbito.

No Brasil, o método mais utilizado de ventilação não invasiva é o CPAP. As indicações de CPAP estão relacionados normalmente com distúrbios respiratórios do recém-nascido. Entretanto, além do CPAP há outras formas de suporte de oxigênio com pressão positiva que são utilizados na população pediátrica, no entanto, estas têm indicações específicas.

A intubação orotraqueal é indicada em caso de ventilação não-invasiva prolongada ou refratária e nas contraindicações da ventilação não-invasiva. Evidências mostram que o uso do CPAP precoce reduz a necessidade de ventilação mecânica e uso de surfactante, além de ter impacto na morbimortalidade.

O sucesso para o tratamento de bebês prematuros extremos na sala de parto ou após admissão na unidade de terapia intensiva neonatal depende da escolha do método de ventilação ideal. A ventilação invasiva é utilizada em caso de dificuldade respiratória decorrente de relevante esforço respiratório, fraqueza das musculaturas costais e na deficiência na função diafragmática. No entanto, longa duração no uso da ventilação mecânica invasiva está associado a maior risco de desenvolver displasia broncopulmonar e eventos adversos durante o desenvolvimento neurológico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Permall DL, Pasha AB, Chen XQ. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):105.
2. Shi Y, Muniraman H, Biniwale M, Ramanathan R. A Review on Non-invasive Respiratory Support for Management of Respiratory Distress in Extremely Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:270.
3. Secção de Neonatologia (SPP). Consenso Clínico: Ventilação não invasiva. Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano. 2014-2016

4. Brasil, MS. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 4 v. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
5. Consenso Ventilação Pulmonar Mecânica em Pediatria/Neonatal. Ventilação não invasiva com pressão positiva. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), 2015.
6. Da Silva DCB, Foronda FAK, Troster EJ. Ventilação não invasiva em pediatria. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(Supl.2):S161-S168
7. Moreira MEL, Lopes JMA, Carvalho M. O Recém-nascido de Alto Risco: teoria e prática do cuidar. Editora FIOCRUZ, 2004.
8. Bamat N, Eichenwald EC. Overview of mechanical ventilation in neonates. Uptodate, may 2021
9. Shi Y, De Luca D; NASal Oscillatio N post-Extubation (NASONE) study group. Continuous positive airway pressure (CPAP) vs noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) vs noninvasive high frequency oscillation ventilation (NHFOV) as post-extubation support in preterm neonates: protocol for an assessor-blinded, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):256.
10. Bancalari E, del Moral T. Continuous positive airway pressure: early, late, or stay with synchronized intermittent mandatory ventilation? *J Perinatol.* 2006 May;26 Suppl 1:S33-7; discussion S43-5.
11. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics.* 2005 Jun;115(6):1660-5.
12. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116 (11): 177-183.
13. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD005384.
14. Martin R. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Uptodate, may 2021.
15. Programa de Reanimação Neonatal. Reanimação do prematuro <34 semanas em sala de parto: Diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria, 26 de janeiro de 2016.
16. Programa de Reanimação Neonatal. Reanimação do recém nascido 34 semanas em sala de parto: Diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria, 26 de Janeiro de 2016.
17. Associação de medicina intensiva Brasileira. Evidências da aplicação da VNIPP em Neonatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2015.
18. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(6):611–624.

19. Reynolds P, Leontiadi S, Lawson T, Otunla T, Ejiwumi O, Holland N. Stabilisation of premature infants in the delivery room with nasal high flow. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016 Jul;101(4):F284-7.
20. Kallio M, Mahlman M, Koskela U, Aikio O, Suo-Palosaari M, Pokka T, Saarela T, Hallman M: NIV NAVA versus Nasal CPAP in Premature Infants: A Randomized Clinical Trial. Neonatology 2019;116:380-384.

# REPERCUSSÕES DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA QUALIDADE DE VIDA

## REPERCUSSIONS OF BARIATRIC SURGERY ON THE QUALITY OF LIFE

*Bruna Badini Lippi Sá<sup>1</sup>; Alexandre Pina<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. brunalippisa@hotmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** A obesidade é uma doença crônica multifatorial relacionada a diversas comorbidades e distúrbios psicológicos. O tratamento mais eficaz para a obesidade grave é a cirurgia bariátrica e um dos seus objetivos é a melhoria da qualidade de vida, conceito abrangente que envolve aspectos de saúde física e mental. **Objetivos:** Primário: Conduzir uma revisão de literatura a respeito dos resultados da cirurgia bariátrica na qualidade de vida dos pacientes com obesidade. Secundário: Abordar o impacto da cirurgia bariátrica na saúde mental dos indivíduos obesos. **Métodos:** Este trabalho é uma revisão de literatura nas bases de dados Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medline e Pubmed. Foram selecionados 19 artigos publicados nos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram “obesidade”, “cirurgia bariátrica”, “qualidade de vida” e “saúde mental”. **Resultados:** A cirurgia bariátrica promove redução significativa do peso corporal, contribuindo para a resolução de comorbidades e melhoria da qualidade de vida dos pacientes, que se reflete pela melhora da autoestima, das relações sociais, comportamento alimentar, atividade sexual, capacidade de realizar atividades físicas e satisfação no trabalho. Estudos randomizados apontam que há benefícios tanto na saúde física, quanto mental. **Conclusões:** A cirurgia bariátrica apresenta inúmeros benefícios para a saúde do paciente com obesidade. Entretanto, apenas a realização do procedimento não é suficiente para a resolução de todas as questões associadas a obesidade e para impedir o reganho de peso. Diante disso, é indispensável mudanças de estilo de vida e acompanhamento multidisciplinar por tempo prolongado para manutenção da melhora da qualidade de vida.

**Descritores:** Obesidade, Cirurgia Bariátrica, Qualidade de Vida, Saúde Mental.

### ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is a multifactorial chronic disease related to several comorbidities and psychological disorders. The most effective treatment for severe

obesity is bariatric surgery and one of its main goals is to improve quality of life, a concept that involves aspects of physical and mental health. **Objectives:** Primary: Lead a literature review about the results of bariatric surgery on the quality of life of patients with obesity. Secondary: Approach the impact of bariatric surgery on the mental health of obese patients. **Methods:** This work is a literature review accomplished by searching articles in Google Academic, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medline and Pubmed databases. Nineteen articles published in the last 10 years were selected. The keywords used were “obesity”, “bariatric surgery”, “quality of life” and “mental health”. **Results:** Bariatric surgery promotes reduction of body weight, contributing to the resolution of comorbidities and enhance of the quality of life of patients, which is reflected by the improvement in self-esteem, social relationships, eating behavior, sexual activity, ability to perform physical activities and satisfaction in job. Randomized studies indicates that there are benefits in both physical and mental health. **Conclusions:** Bariatric surgery has countless benefits for patients with obesity. However, only performing the procedure is not enough to solve all the problems related with obesity and to prevent weight regain. Therefore, lifestyle changes and long term multidisciplinary follow-up are essential to maintain improvement of quality of life.

**Keywords:** Obesity, Bariatric surgery, Quality of Life, Mental Health.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo, que se dá principalmente pelo desequilíbrio entre a ingestão de alimentos e o gasto energético. É considerada um grande problema de saúde pública e apresenta uma série de impactos na saúde, estando relacionada a diversas comorbidades e distúrbios psicológicos.<sup>1</sup>

No Brasil e no mundo, a prevalência da obesidade tem aumentado de forma exponencial. A Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica afirma que, nos últimos 10 anos, a prevalência da obesidade passou de 11% da população brasileira em 2006 para 18,9% em 2016.<sup>2</sup>

O tratamento convencional da obesidade inclui abordagens como atividade física, dieta e uso de medicamentos antiobesidade, apresentando benefícios metabólicos. Sendo assim, a resolução da obesidade exige mudanças comportamentais que podem ser complexas para pacientes com obesidade grave e levam a redução pequena do peso corporal. Com isso, o tratamento mais eficaz nesses casos é a cirurgia

bariátrica, que tem como objetivo principal a resolução desta condição e dos distúrbios associados, que podem ser revertidos ou atenuados em pacientes que não são capazes de alcançar perda de peso significativa por meios não cirúrgicos.<sup>1,3</sup>

No Brasil, a cirurgia começou a ser realizada em maior proporção a partir do ano 2000 por alguns planos de saúde particulares e, a partir de 2001 foi regulamentada pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, a procura por esse serviço é muito grande e gera longas filas de espera.<sup>4</sup>

A maioria dos estudos publicados a respeito dos desfechos após cirurgia bariátrica focam apenas na perda de peso e resolução de comorbidades. Entretanto, um grande objetivo do tratamento cirúrgico é a melhoria da qualidade de vida, conceito abrangente que envolve aspectos de saúde física e mental.<sup>5,6</sup>

## OBJETIVOS

**Objetivo Primário:** Conduzir uma revisão de literatura a respeito dos resultados da cirurgia bariátrica na qualidade de vida dos pacientes com obesidade.

**Objetivo Secundário:** Abordar o impacto da cirurgia bariátrica na saúde mental dos indivíduos obesos.

## MÉTODOS:

O estudo em questão é uma revisão de literatura, realizada através da busca de artigos nas bases de dados Google Acadêmico, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Medline e PubMed. Foram adotados como critérios de inclusão artigos em inglês e português, com disponibilidade a versão completa do artigo em suporte eletrônico, que continham o assunto principal e publicados nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão foram artigos com data de publicação superior a dez anos, que não correspondessem ao tema, além de conferências, anais de congressos, teses e capítulos de teses.

Além disso, foram excluídos estudos com indivíduos com idade superior a 65 ou inferior a 16 anos; pacientes com antecedentes de doenças psiquiátricas, alcoolismo ou adição; paciente submetidos a cirurgias abdominais prévias; e portadores de doenças crônicas (anemia, insuficiência renal, doenças hepáticas, endócrinas, entre outras). Diante disso, foram selecionados 19 artigos publicados no período de 2011 a 2021.

Para busca, foi realizada consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC), com o objetivo de determinar os descritores utilizados: “obesidade”; “cirurgia bariátrica”, “qualidade de vida”, “saúde mental” e seus correspondentes em inglês

“obesity”, “bariatric surgery”, “quality of life” e “mental health”, que foram utilizados separadamente.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obesidade é classificada de pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. Determina sua gravidade como: grau I quando IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, grau II entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup> e grau III quando maior que 40 kg/m<sup>2</sup>.<sup>1,7</sup>

A cirurgia bariátrica está indicada para pacientes com idade de 18 a 65 anos, IMC maior a 40 kg/m<sup>2</sup> ou 35 kg/m<sup>2</sup> com uma ou mais comorbidades graves relacionadas a doença. É necessária também documentação de falência da tentativa de perda de peso ou manutenção da perda, apesar de tratamento adequado há pelo menos dois anos. Adolescentes com 16 anos completos e menores de 18 anos também podem ser operados se respeitadas as condições acima, exigências legais (concordância dos responsáveis legais, presença de pediatra na equipe multiprofissional, consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos) e risco-benefício bem avaliado.<sup>7</sup>

São contraindicações à cirurgia: pacientes com obesidade decorrente de doença endócrina; jovens em fase crescimento; presença de distúrbios mentais, psicóticos ou demenciais graves; história recente de tentativa de suicídio; paciente dependente químico.<sup>8</sup>

As técnicas de cirurgia bariátrica são classificadas em restritivas, disabsortivas ou mistas. As restritivas promovem redução da capacidade do estômago, limitando o volume de alimentos ingeridos e, conseqüentemente, promovem sensação de saciedade de forma mais precoce. Dentre os tipos, destacam-se o balão gástrico, gastroplastia vertical e bandas gástricas ajustáveis.<sup>8,9</sup>

As disabsortivas alteram pouco o tamanho estomacal, sendo seu mecanismo de ação baseado na alteração da absorção de nutrientes no intestino delgado. Promovem desvio do trânsito intestinal, levando a perda de peso, sendo a derivação biliopancreática o principal exemplo desta técnica.<sup>8,9</sup>

As cirurgias mistas consistem na associação da restrição e disabsorção, promovendo restrição da capacidade gástrica e má absorção de alimentos, pela presença de desvio do trânsito intestinal. É considerada por muitos cirurgiões o padrão-ouro, sendo o by-pass gástrico em Y de Roux, proposta por Fobbi e Capella, a técnica cirúrgica mais utilizada em todo o mundo. Proporciona perda de 60-75% do peso



corporal, principalmente 18 a 24 meses após o procedimento.<sup>8,10</sup>

O *by-pass* gástrico em Y de Roux pode ser realizado por via laparoscópica. A restrição é promovida pela exérese do estômago proximal, limitando seu volume; a má-absorção se dá pela confecção de uma alça alimentar, elaborada através de uma anastomose gastrojejunal, e outra biliopancreática. Dependendo da técnica cirúrgica escolhida, a perda ponderal costuma ser maior nos primeiros seis meses, estabilizando após dois anos, com a possibilidade de reganho ponderal após esse período.<sup>8</sup>

A obesidade está relacionada a comorbidades que dificultam o processo de viver de forma saudável. Aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemias, esteatose hepática, apneia do sono, irregularidade menstrual, osteoartrites. O peso em excesso favorece a sobrecarga de articulações, limitando a prática de atividades físicas.<sup>4</sup>

Portanto, as repercussões da obesidade na vida dos pacientes não se restringem apenas à saúde, mas também se relacionam a qualidade de vida (QV). Diante disso, o sucesso do tratamento cirúrgico da obesidade deve ir além de apenas a redução do peso corporal, mas abranger a resolução de comorbidades coexistentes e melhoria da QV.<sup>6,11</sup>

A qualidade de vida é um parâmetro subjetivo, relacionado ao bem-estar, lazer, satisfação pessoal, hábitos e estilo de vida de cada indivíduo. O desejo de melhorá-la é um dos principais motivos que levam pacientes com obesidade a buscarem o tratamento cirúrgico desta afecção.<sup>1</sup>

Para avaliação do sucesso terapêutico e resultados da cirurgia, diversas ferramentas foram desenvolvidas ao longo dos anos. Diante disso, Oria e Moorehead desenvolveram o Protocolo Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS).<sup>9</sup>

Este método é um instrumento padronizado utilizado para avaliação da perda de peso, melhora e/ou resolução das comorbidades associadas e qualidade de vida, antes ou após a cirurgia bariátrica. A pontuação final no escore BAROS classifica os resultados do procedimento cirúrgico em insuficiente (< 1 pontos), aceitável (1,1 a 3 pontos), bom (3,1 a 5 pontos), muito bom (5,1 a 7 pontos) e excelente (7,1 a 9 pontos).<sup>12, 13</sup>

Com o objetivo de avaliar a qualidade de vida, alguns questionários podem ser utilizados, como: SF-36 (the Short Form Health Survey) e o Moorehead-Ardelt II. O primeiro consiste em um método de autoavaliação, sendo os indicadores: função física, dor corporal, saúde geral, vitalidade, função social, emocional e saúde mental. Estes,

podem ser agrupados em escalas física e mental ou apresentados como pontuação total. O Moorehead-Ardelt II faz parte do protocolo BAROS e avalia seis parâmetros: autoestima, atividade física, relações sociais, atividade sexual, satisfação no trabalho e comportamento alimentar. Determina-se a pontuação de -1 a 1 para cada questão, em que -1 designa muito pior, - 0,5 pior, 0 o mesmo, 0,5 melhor e 1 muito melhor.<sup>5,12</sup>

Em um estudo de coorte retrospectivo realizado em um Centro Terapêutico da Obesidade no interior do Rio Grande do Sul, o protocolo foi aplicado durante consultas ambulatoriais realizadas a partir de seis meses pós-operatório. A perda de peso foi quantificada em percentual, a melhora e/ou resolução das comorbidades foi analisada clinicamente e a QV avaliada pelo questionário Moorehead-Ardelt II.<sup>12</sup>

Neste estudo, constatou-se que houve perda significativa de peso corporal nos indivíduos participantes, com média de 37,3% de redução. A respeito das comorbidades, todos os pacientes responderam que houve resolução ou melhora da sua condição clínica, comprovando que a perda de peso promove resolução das afecções coexistentes.<sup>12</sup>

Na análise da QV após a cirurgia, de acordo com o questionário Moorehead-Ardelt II, utilizado no protocolo BAROS, identificou-se melhora dos aspectos avaliados, principalmente após um ano de realização da cirurgia, em comparação aos seis meses. Houve melhora do estado físico ( $p=0,008$ ), relação social ( $p=0,001$ ) e capacidade de trabalho ( $p=0,035$ ). No desempenho sexual, a melhora foi mais importante após dois anos da realização do procedimento, também em comparação ao sexto mês ( $p=0,008$ ). Portanto, de forma geral, a maioria dos integrantes do projeto apresentaram progresso em todos os aspectos analisados e não houve indivíduo com piora ou inalteração das condições prévias.<sup>12</sup>

Sendo assim, principalmente nos primeiros meses após a cirurgia, com a perda significativa de peso corporal, os indivíduos apresentam melhora das comorbidades e conseguem retomar atividades sociais e de trabalho, o que reflete significativamente na qualidade de vida dos pacientes. A principal satisfação relaciona-se a autoestima, pelo prazer de ter feito a cirurgia e notar a perda continuada de peso corporal.<sup>4</sup>

O período de pós-operatório imediato é o mais desafiador. Essa fase de adaptação a nova dieta, que exige força de vontade, determinação e autocontrole, torna-se um fator limitante na qualidade de vida dos pacientes. Alguns pacientes vivenciam episódios de vômitos recorrentes ou síndrome de Dumping, que decorre do rápido

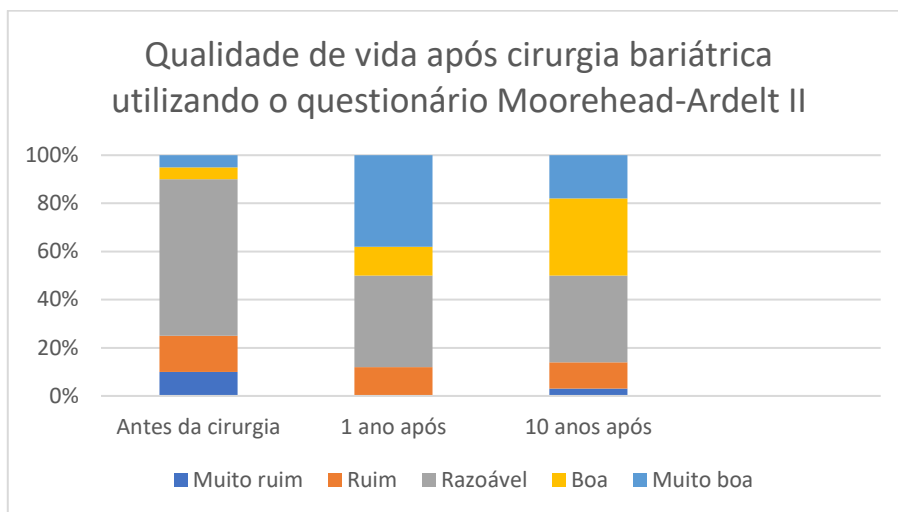
esvaziamento de alimentos do estômago para o intestino delgado, causando sintomas como náuseas, fraqueza, desmaio, transpiração excessiva e diarreia. Além disso, podem ocorrer déficits nutricionais se não houver adequada suplementação.<sup>4</sup>

Um outro estudo prospectivo de coorte, publicado por Major<sup>5</sup>, recrutou pacientes submetidos a cirurgia bariátrica entre junho de 2009 e maio de 2010 em um centro acadêmico. O estudo compara dois métodos cirúrgicos, a gastrectomia sleeve por via laparoscópica (LSG) e o *by-pass* gástrico em Y de Roux por via laparoscópica (LRYGB), abordando sobre a qualidade de vida após o procedimento. Para determinação da qualidade de vida, o grupo foi avaliado em três momentos: aproximadamente três meses antes da cirurgia, durante o processo de qualificação; primeira consulta de seguimento, um ano após o procedimento; segunda consulta de seguimento, 10 anos após a cirurgia. Para isso, utilizou-se os questionários Moorehead-Ardelt II e SF-36.<sup>5</sup>

De acordo com o questionário Moorehead-Ardelt II, antes da cirurgia 10% dos pacientes avaliaram a QV como “muito ruim”, 15% “ruim”, 65% “razoável”, 5% “boa” e 5% como “muito boa”. Após um ano da cirurgia, 0% dos pacientes avaliaram como “muito ruim”, 12% “ruim”, 38% “razoável”, 12% “boa” e 38% como “muito boa”. No acompanhamento a longo prazo, dez anos após a operação, 3% dos pacientes determinaram a QV como “muito ruim”, 11% “ruim”, 36% “razoável”, 32% “boa” e 18% como “muito boa”.<sup>5</sup> (FIGURA 1)

Portanto, em ambos os métodos cirúrgicos, os resultados demonstraram melhora significativa da QV, principalmente após um ano de realização do procedimento. Entretanto, em ambos os métodos cirúrgicos, é apontado que, a longo prazo, pode ocorrer recorrência da obesidade e novos problemas resultantes de complicações cirúrgicas, o que prejudica a qualidade de vida.<sup>5</sup>

Figura 1: Qualidade de Vida após cirurgia bariátrica de acordo com o questionário Moorehead-Ardelt II



Fonte adaptada de Major et al, 2020.<sup>5</sup>

Apesar de evidentes as melhorias a curto e longo prazo na qualidade de vida dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, podem ocorrer variações pós-operatórias em cada paciente. Com isso, é indispensável a avaliação pré-operatória, atenção aos riscos cirúrgicos e acompanhamento a longo prazo dos pacientes bariátricos.<sup>6</sup>

Além de interferir na qualidade de vida, a obesidade atinge a esfera emocional dos pacientes. Traz sofrimento psicológico devido ao preconceito, levando a distúrbios de imagem, ansiedade, depressão, transtornos alimentares e baixa autoestima. Constatou-se que as mulheres são as que buscam mais frequentemente o tratamento cirúrgico da obesidade e este fato deve-se, principalmente, a questões socioculturais, em virtude do padrão de beleza socialmente imposto.<sup>14,15</sup>

É sabido que os pacientes bariátricos apresentam melhora da QV e de suas condições clínicas. É documentada na literatura a melhora de sintomas ansiosos e depressivos, distúrbios observados em grande parte dos pacientes antes da cirurgia. Há melhora dos transtornos alimentares compulsivos, o que se deve a redução gástrica associada a alteração de neuromônios intestinais, que favorecem a um estado anorético. Entretanto, esse rápido e acentuado emagrecimento proporcionado pela cirurgia pode ser algo complexo para o paciente lidar.<sup>10</sup>

A imagem corporal é determinada pelas percepções, sentimentos e pensamentos que se tem pelo próprio corpo. Apesar de a cirurgia bariátrica permitir rápida perda de peso, mudanças na percepção do indivíduo sobre seu corpo podem ocorrer mais lentamente.<sup>14</sup>

Em aproximadamente um terço dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, a perda de peso acentuada causa excessos de pele e flacidez. Esse fato interfere na

mobilidade e atividades diárias, predispõe a infecções de pele, erupções cutâneas e linfedema. Essas complicações podem ter impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e causar recorrência da baixa autoestima. Como um dos principais determinantes para a realização da cirurgia bariátrica é o fator estético, a insatisfação com a nova aparência pode levar a realização de cirurgias plásticas.<sup>4,16</sup>

Segundo a revisão sistemática e meta análise realizada por Toma<sup>16</sup>, com o intuito de avaliar os efeitos da cirurgia plástica de contorno corporal na qualidade de vida dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, observou-se que a perda de peso por si só pode não resultar em melhorias sustentadas da QV. As intervenções cirúrgicas plásticas podem promover aumento significativo dos indicadores de qualidade de vida, como desempenho físico, funcionamento social, bem-estar psicológico e manutenção da perda de peso por maior período.<sup>16</sup>

Assim como os indivíduos podem apresentar transtornos psicológicos devido a obesidade, o emagrecimento súbito também pode levar a quadros psiquiátricos, como ansiedade, depressão, uso abusivo de álcool ou drogas e transtornos comportamentais.<sup>17</sup>

Pacientes com obesidade apresentam comportamentos alimentares inadequados, tanto na qualidade quanto quantidade dos alimentos escolhidos.<sup>4</sup> Após o procedimento cirúrgico, devido a redução do volume estomacal, torna-se mais difícil utilizar o alimento como escape de questões emocionais. Sendo assim, alguns pacientes experimentam efeitos da transferência de adição, em que a compulsão alimentar é substituída pelo abuso de substâncias psicoativas, principalmente álcool. Além disso, foi observado aumento das taxas de suicídio e comportamento impulsivo após a cirurgia.<sup>10</sup>

Neta<sup>15</sup> cita em seu estudo as fases de mudanças psicológicas que os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica vivenciam. Aponta que a primeira fase é a mais crítica, com cerca de três meses após o procedimento, momento em que o período de maior perda de peso termina e o paciente passa a encarar sua nova realidade. Muitas vezes, os indivíduos que se submetem ao procedimento acreditam, erroneamente, que a cirurgia trará consigo transformações comportamentais para manutenção da perda de peso, como se o procedimento fosse a “cura da obesidade”. Nesse momento, ele passa a perceber que nem todos os seus problemas serão resolvidos com o emagrecimento. Apenas a realização da cirurgia não é garantia de sucesso e nem todos os pacientes alcançam uma perda de peso acentuada, assim como uma parcela elevada de pacientes

sofrem ganho ponderal.<sup>15</sup>

Nota-se que cerca de 20% dos pacientes não atingem redução significativa do peso corporal após a cirurgia, o que tem sido muito relacionado a fatores psicológicos e não a técnica operatória. Diante disso, a resolução da obesidade não se dá apenas com o ato cirúrgico, mas envolve um processo de mudanças que incluem reeducação alimentar, mudanças do estilo de vida e práticas de atividade física, principalmente no período de um a dois anos. É fundamental que haja acompanhamento multidisciplinar, envolvendo médico clínico, psiquiatra, nutricionista e psicólogo.<sup>10,18</sup>

O sucesso do tratamento cirúrgico é considerado se houver perda de pelo menos 50% do peso excedente e o paciente passar a apresentar IMC menor que a classificação de obesidade grau III. Podem ser considerados resultados excelentes quando se atinge IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup>, bom resultado se entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> e falha/insucesso se IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, segundo a ABESO, deve haver manutenção da perda ponderal por cinco anos.<sup>19</sup>

A recuperação do peso reafirma que a obesidade é uma doença progressiva e sem cura, que necessita de tratamento adequado e acompanhamento contínuo. A grande importância de impedir o ganho ponderal se dá, principalmente, devido ao risco à saúde com a reincidência das comorbidades relacionadas a doença.<sup>19</sup>

Diversos preditores são apontados para o ganho ponderal, sendo eles: sedentarismo, comportamentos alimentares inadequados, redução da prática de atividades físicas, dilatação da bolsa gástrica e adaptações alimentares. Além disso, menor adesão às consultas pós-operatórias e ausência de monitorização contínua. A maioria dos fatores estão relacionados a razões psicológicas, podendo ser direcionados ou modificados.<sup>15,19</sup>

Diante do exposto, a decisão pelo tratamento cirúrgico da obesidade consiste em uma solução final no processo de busca da cura da obesidade. Apesar das adversidades do princípio, a perda de peso acentuada possibilita melhora das condições físicas, emocionais e sociais. De forma geral, não se pode avaliar os resultados da cirurgia apenas pela perda de peso, mas deve-se considerar a capacidade do indivíduo em construir uma nova vida com qualidade e a resolução das comorbidades associadas.<sup>4</sup>

Com isso, apenas a avaliação cirúrgica pré-operatória não é suficiente. Como já dito, é fundamental o acompanhamento multidisciplinar pré e pós-operatório que aborde as expectativas do paciente sobre as mudanças corporais, suas limitações e as possíveis

complicações do tratamento cirúrgico.<sup>4</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante dos fatos apresentados, evidencia-se que a obesidade é uma doença crônica, multifatorial, que causa prejuízo a saúde física e mental do indivíduo. O tratamento consiste basicamente em dieta, atividade física e uso de medicações específicas. Entretanto, diante da gravidade e difícil manejo clínico da obesidade grau III, a cirurgia bariátrica tem sido a medida de tratamento mais eficaz para a resolução desta patologia.

Para avaliação dos resultados da cirurgia bariátrica de forma eficaz, dispõe-se de diversos instrumentos, sendo o protocolo BAROS o mais utilizado atualmente. Este, avalia os desfechos cirúrgicos de acordo com a resolução de comorbidades, perda de peso e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Os estudos apresentados utilizando este método evidenciam que a cirurgia bariátrica promove uma série de mudanças na vida dos indivíduos, principalmente no primeiro ano pós-operatório e podem se estender por até 10 anos.

Diversos estudos clínicos randomizados e meta análises demonstram que há redução significativa do peso corporal, principalmente nos primeiros meses após realização da cirurgia, o que possibilita melhora do estado de saúde, com resolução das comorbidades associadas a obesidade. Além disso, é documentada na literatura a melhora da autoestima, das relações pessoais, capacidade de realização de atividades físicas e capacidade de trabalho. Foi demonstrada também a melhora de transtornos psicológicos, como ansiedade, depressão e compulsão alimentar. Sendo assim, os estudos comprovam que a cirurgia bariátrica tem impacto positivo na vida dos pacientes obesos.

Apesar disso, assim como a obesidade pode ser a causadora de distúrbios psicológicos, o emagrecimento súbito também pode ter impacto negativo na saúde mental dos pacientes. Lidar com a nova percepção da imagem corporal pode ser algo complexo e, muitos pacientes acabam optando pela realização de cirurgias estéticas para retirada de excessos de pele e flacidez.

O tratamento da obesidade é uma luta diária na vida dos pacientes. Apenas a realização do procedimento cirúrgico não é suficiente para resolução de todos os problemas associados para e impedir o reganho de peso posteriormente. Diante dos fatos colhidos, demonstrou-se indispensável que o paciente se submeta a mudanças de



estilo de vida e tenha um acompanhamento multidisciplinar, principalmente psicológico, por tempo prolongado após a realização do procedimento. Essas medidas mostraram-se fundamentais para que a qualidade de vida se mantenha em constante melhora após a cirurgia.

Isto posto, caminhamos para o entendimento conclusivo de que são necessários estudos prolongados, considerando os próximos dez anos após realização da cirurgia bariátrica, para que se possa determinar as repercussões a longo prazo da cirurgia bariátrica na qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moraes JM, Caregnato RCA, Schneider DS. Qualidade de vida antes e após cirurgia bariátrica. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2014; 27 (2): 157-64.
2. da Silva AM, dos Santos RD, Mesquita JLS, et al. Prevalência da obesidade nas regiões brasileiras. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021; 4 (2): 4164-73.
3. Wolfe BM, Kyach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circulation research*. 2016; 118 (11): 1844-55
4. Marcelino LF, Patrício ZM. A complexidade da obesidade e o processo de viver após a cirurgia bariátrica: uma questão de saúde coletiva. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011; 16 (12): 4767-76
5. Major P, Stefura T, Dziurawicz B, et al. Quality of Life 10 Years After Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2020; 30 (10): 3675-84.
6. Barros L, Moreira RAN, Frota NM, et al. Qualidade de vida entre obesos mórbidos e pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2015; 17 (2): 312-21.
7. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). 4ª edição. São Paulo. 2019.
8. Rodrigues RCB, de Figueiredo DM, Mesquita AC, et al. Cirurgia bariátrica por bypass gástrico em Y de Roux: abordagem da técnica e de possíveis complicações tardias no pós-operatório. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. 2020; 16: e4979
9. de Oliveira LSF, Mazini Filho ML, de Oliveira Venturini GR, et al. Repercussões da cirurgia bariátrica na qualidade de vida de pacientes com obesidade: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2018; 11 (69): 47-58.
10. Gordon PC, Kaio GH, Sallet PC. Aspectos do acompanhamento psiquiátrico de pacientes obesos sob tratamento bariátrico: revisão. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. 2011; 38 (4): 148-54.
11. Castanha CR, Tcb-Pe AABF, Castanha AR, et al. Evaluation of quality of life, weight loss and comorbidities of patients undergoing bariatric surgery. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2018; 45 (3): e 1864
12. Linassi Coelho EM, Caitano Fontela P, Roseli Winkelmann E, et al. Perda de peso, estado de saúde e qualidade de vida durante 2 anos após cirurgia bariátrica.

- Ciência & Saúde. 2016; 9 (3): 174-81.
13. Kirkil C, Aygen E, Korkmaz MF, et al. Quality of life after laparoscopic sleeve gastrectomy using BAROS system. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva (São Paulo)*. 2018; 31 (3): e1385
  14. Almeida SS, Zanatta DP, Rezende FF. Imagem corporal, ansiedade e depressão em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica. *Estudos de Psicologia (Natal)*. 2012; 17 (1): 153-60.
  15. Neta MBS. Cirurgia Bariátrica: fatores emocionais e culturais. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2019; 3 (2): 108-16.
  16. Toma T, Harling L, Athanasiou T, et al. Does body contouring after bariatric weight loss enhance quality of life? A systematic review of QOL studies. *Obesity surgery*. 2018; 28 (10): 3333-41.
  17. Leal CW, Baldin N. O impacto emocional da cirurgia bariátrica em pacientes com obesidade mórbida. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2007; 29 (3): 324-27
  18. Tae B, Pelaggi ER, Moreira JG, et al. O impacto da cirurgia bariátrica nos sintomas depressivos e ansiosos, comportamento bulímico e na qualidade de vida. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2014; 44 (3): 155-60.
  19. Bastos ECL, Barbosa EMWG, Soriano GMS, et al. Fatores determinantes do ganho ponderal no pós-operatório de cirurgia bariátrica. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2013; 26 suppl 1: 26-32.

# USO CRÔNICO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E SEUS EFEITOS

## CHRONIC USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND THEIR EFFECTS

*Paulo Arthur B. Coelho Neto<sup>1</sup>; Ana Paula V. dos S. Esteves<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Aluno do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. arthurcoelhoneto@hotmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Eles são utilizados no tratamento de doenças relacionadas à acidez gástrica. Incluem-se em uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo. Os IBPs são bem tolerados e possuem poucos efeitos adversos. Contudo, alguns estudos apresentam questionamentos sobre o seu uso contínuo e efeitos a longo prazo. **Objetivo:** O objetivo principal desse trabalho é apresentar as principais complicações relacionadas ao uso contínuo dos inibidores da bomba de prótons. Além disso, discutir seu mecanismo de ação, farmacologia e as indicações de uso. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada, sendo consultados artigos científicos selecionados no banco de dados do PubMed, Lilacs e Scielo. **Resultado:** Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são geralmente considerados medicamentos seguros e bem tolerados. Na maioria dos casos em que surgem efeitos colaterais, são moderados e temporários. Entretanto, estudos recentes demonstram efeitos adversos quando usados de forma crônica. Os trabalhos publicados apresentam indícios para sugerir uso criterioso e monitoramento desses pacientes. **Conclusão:** Através dessa revisão foi possível concluir que esses fármacos são utilizados de maneira indiscriminada e não criteriosa, acarretando efeitos colaterais a longo prazo. Dessa maneira, eles devem ser prescritos por profissionais habilitados, quando houver indicação, além do acompanhamento multidisciplinar desses pacientes para garantir utilização de forma segura.

**Descritores:** “Efeitos adversos de longa duração”; “Inibidores da bomba de prótons”; “Omeprazol”.

### ABSTRACT

**Introduction:** Proton pump inhibitors (PPIs) are drugs that suppress gastric acid

secretion through specific inhibition of the  $H^+ / K^+ -ATPase$  enzyme on the secretory surface of the gastric parietal cell. They are used to treat diseases related to gastric acidity. They are considered one of the most prescribed drug classes in the world. PPIs are well tolerated and have few adverse effects. However, some studies raise questions about its continued use and long-term adverse effects. **Objective:** The main objective of this article is to present the main complications related to the continuous use of proton pump inhibitors. Besides, discuss its mechanism of action, pharmacology and indications. **Methods:** This is a literature review based on specialized literature, with scientific articles selected from the database of PubMed, Lilacs and Scielo. **Result:** Proton pump (PPI) inhibitors are usually considered to be safe and well-tolerated drugs. In most cases where side effects appear, they are moderate and temporary, showing a good therapeutic response. However, recent studies demonstrate adverse effects when used chronically. The published studies present evidence to suggest careful use and monitoring of those patients. **Conclusion:** Through this review it was possible to conclude that these drugs are used indiscriminately, causing long-term side effects. Thus, they must be prescribed by qualified professionals, when indicated, in addition to the multidisciplinary monitoring of these patients to ensure safe use.

**Keywords:** “Long Term Adverse Effects”; “Proton Pump Inhibitors”; “Omeprazole”.

## INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) representam uma classe medicamentosa criada e utilizada em 1980 no tratamento de doenças relacionadas a acidez gástrica.<sup>1</sup> Os IBPs disponíveis atualmente e aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) são: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol e dexlansoprazol.<sup>2</sup> O omeprazol é a droga mais utilizada desse grupo e foi o primeiro a ser produzido.<sup>3</sup>

Esses medicamentos são empregados no tratamento de doenças relacionadas com acidez gástrica, na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), úlceras gástricas e duodenais e na eliminação do *Helicobacter pylori*.<sup>4</sup> Eles também são usados de maneira profilática em pacientes tratados simultaneamente com um anti-inflamatório não esteroideal (AINES).<sup>5</sup> Os IBPs atuam através da ligação com a enzima  $H^+ / K^+ -ATPase$  e posterior inibição da sua atividade nas células parietais gástricas, suprimindo a secreção de ácido gástrico.<sup>3</sup>

Os IBPs representam uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo. Os médicos vêm receitando cada vez mais essas drogas de maneira contínua, e até mesmo, crônica. Apesar de ter à sua eficácia comprovada na supressão da secreção ácida, os efeitos adversos que essa terapia pode causar a longo prazo tem gerado preocupação e vem sendo objeto de debates. Muitas vezes essas medicações são prescritas de modo inadequado ou em casos em que não há real necessidade e que oferecem pouco benefício. Além disso, eles são comercializados sem necessidade de receita e estão disponíveis de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) facilitando, dessa maneira, o uso por longo período sem acompanhamento médico.<sup>3,4</sup>

Os inibidores da bomba de prótons são bem tolerados, apresentando uma taxa de efeitos adversos de 1-3% com uso de curto prazo.<sup>6,7</sup> Dentre eles os mais comuns são: dor abdominal, diarreia, náuseas e cefaleia. Sendo considerados moderados e temporários. Entretanto, a grande preocupação é com os riscos relacionados ao tratamento a longo prazo, os quais incluem interação com outros medicamentos, deficiência de vitamina B12, ferro, magnésio, infecção por *Clostridium difficile*, pneumonia adquirida na comunidade, eventos cardíacos e renais, alterações auditivas e desenvolvimento de gastrite atrófica, que predispõe ao desenvolvimento do câncer gástrico.<sup>8</sup>

A associação entre o uso crônico de IBP e o aparecimento de pólipos gástricos de glândulas fúndicas também tem sido demonstrada.<sup>9</sup> Além disso, esses medicamentos possuem provável efeito negativo no metabolismo mineral ósseo, com uma diminuição na densidade mineral óssea (DMO) e um aumento do risco de fraturas, principalmente em pacientes idosos.<sup>5</sup>

Ainda que os IBPS tenham uma segurança bem estabelecida, o uso inadequado, generalizado e duradouro requer um monitoramento com profissionais da saúde para acompanhamento desses efeitos adversos.<sup>6</sup> Esse trabalho, busca fornecer uma revisão através de bibliografias sobre os efeitos do uso de IBP a longo prazo com dados atualizados e de segurança.

## OBJETIVOS

**Objetivo Primário:** Apresentar as principais complicações relacionadas ao uso contínuo dos inibidores da bomba de prótons.

**Objetivo Secundário:** Buscar na base de dados eletrônicos o mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons, a farmacologia, as indicações e alertar para

as complicações a longo prazo devido seu uso crônico.

## MÉTODOS

O estudo é uma revisão de literatura, realizado através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Foi utilizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeSC) para definir as palavras chaves do artigo, chegando aos seguintes descritores: Efeitos adversos de longa duração, inibidores da bomba de prótons e Omeprazol. Foram utilizadas as seguintes plataformas: LILACS, SCIELO e PUBMED, na qual foram utilizados os seguintes filtros: ter a presença dos descritores, conter o assunto principal, disponibilidade da versão completa do artigo, pesquisa realizada somente em humanos e publicado nos últimos 10 anos. Foram encontrados 62 artigos de idioma inglês e português, sendo selecionados 16 artigos. O **Quadro 1** organiza o chaveamento que encontrou a maior quantidade de artigos para análise.

**Quadro 1:** Amostra de Artigos.

Chaveamento: Long Term Adverse Effects “AND” Proton Pump Inhibitors “AND” Omeprazole			
Base de Dados	PUBMED	LILACS	SCIELO
Total de Artigos	61	0	1

Fonte: elaborado pelo autor.

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra. O primeiro passo correspondeu a uma leitura do título e resumo, no segundo uma leitura seletiva para extrair conteúdos que correspondessem ao objetivo em questão, no terceiro passo foi feita uma leitura interpretativa. E por fim, o trabalho foi redigido.

## RESULTADOS

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são geralmente considerados medicamentos seguros e bem tolerados. Contudo, cada vez mais os profissionais de saúde vêm prescrevendo essas medicações de maneira contínua e sem indicação clínica. Existe preocupação em relação aos efeitos adversos que essas drogas podem causar a longo prazo. Diversos estudos apresentam a questão da administração inadequada de IBP e seus possíveis efeitos gerados pelo uso crônico.

Um estudo retrospectivo com delineamento transversal, de base populacional, analítico-descritivo, foi realizado no município de Água Doce, região meio-oeste de Santa Catarina. O seu objetivo foi avaliar o perfil dos pacientes que consultam na atenção primária e que fazem uso contínuo de IBPs. Foram realizadas 1.321 consultas médicas nas quais 109 prescrições continham inibidor da bomba de prótons em caráter contínuo (8,25% da população atendida). Aumentos posológicos realizados pelo paciente sem prescrição médica ocorreram em 27,52%.<sup>8</sup>

Em relação aos possíveis efeitos adversos renais, vários estudos publicados apoiaram a ligação entre a nefrite intersticial aguda (NIA) e o uso de IBPs. Segundo Antoniou *et al* houve um aumento de três vezes no risco de NIA entre os indivíduos que tomam IBP (IC 95% 1,47-6,14; n = 290.592).<sup>3</sup> Um outro estudo de coorte de base populacional com 600.000 pacientes constatou que quem iniciou o tratamento com IBP apresentou um risco duas vezes maior de NIA do que os pacientes que não fizeram uso desses medicamentos.<sup>10</sup>

Também foi discutido a relação entre a hipergastrinemia induzida por IBP e o desenvolvimento de hiperplasia de células semelhantes à enterocromafina (ECL), tumores neuroendócrinos e câncer gástrico devido ao uso contínuo.<sup>1</sup> Existem onze casos relatados nos quais tumores carcinoides gástricos (g-NET) se desenvolveram em paciente que estavam usando um IBP. Nesses casos, existe um padrão de evidência de que a hipergastrinemia estimulou a hiperplasia de células ECL, e pelo menos em uma subpopulação de humanos, a hiperplasia progrediu para tumores de vários tipos, especialmente carcinoides gástricos do tipo 1.<sup>11</sup>

Outra associação evidenciada foi a ocorrência de infecções entéricas e sistêmicas decorrentes da hipergastrinemia. Uma revisão sistemática de oito estudos observacionais descobriu que o risco geral de pneumonia (adquirida na comunidade ou em hospital) era maior entre as pessoas que usavam IBP (OR 1,27; IC95% 1,11-1,46). Todos os estudos de caso-controle aninhados mostraram um risco aumentado de pneumonia adquirida na comunidade associada ao uso de IBP (OR 1,36; IC 95% 1,12-1,65). Entretanto, uma meta-análise contendo 96.870 pacientes expostos e 4.141.634 não expostos com IBPs indicou que os IBPs não estavam associados à elevação do risco de pneumonia adquirida na comunidade. Dessa maneira, essa associação entre pneumonia e uso crônico de IBP ainda precisa de mais estudos.<sup>10</sup>

Observou-se um aumento do risco de fratura com o uso crônico de IBP. Um



estudo retrospectivo no Reino Unido encontrou uma incidência substancialmente maior de fraturas de quadril em pacientes com mais de 50 anos que usaram IBP por mais de um ano, com maior risco de fratura associado à maior duração do tratamento.<sup>7</sup> Além disso, o aumento do risco de fraturas de quadril associado ao uso de IBPs também foi bastante modesto (RR 1,30, IC 95% 1,19-1,43) com base em uma meta-análise.<sup>5</sup>

A supressão do ácido gástrico diminui a absorção intestinal de alguns nutrientes essenciais. Um estudo de coorte prospectivo constatou que pacientes em uso de IBP eram mais propensos a ter níveis séricos de vitamina B12 baixos em comparação com aqueles que não utilizam.<sup>5</sup> Outro estudo envolvendo 9.818 indivíduos associou os IBPs a um aumento de duas vezes no risco de desenvolver hipomagnesemia (IC de 95% 1,36-2,93).<sup>3</sup>

Alguns autores também identificaram 7 estudos que descrevem os efeitos cardiovasculares dos IBPs na ausência de clopidogrel e também realizaram análises desses estudos (107.423 pacientes no total). Um risco cardiovascular significativo foi encontrado apenas com os IBPs (OR 1,28, IC 95% 1,14-1,44). Além disso, esta meta-análise mostrou que essas drogas diminuiriam o benefício do clopidogrel.<sup>2</sup>

## DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A introdução dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) na prática clínica revolucionou a abordagem de comorbidades relacionadas aos ácidos, como sangramento, úlceras pépticas (UP), esofagite erosiva, refluxo gastroesofágico, e certos subtipos de dispepsia, representando a primeira escolha no tratamento dos mesmos. Além disso, também são usados de maneira profilática em pacientes tratados simultaneamente com um anti-inflamatório não esteroideal (AINES).<sup>6,12</sup> Os principais representantes dessa classe são: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol e dexlansoprazol. Esse último ainda não foi comercializado no Brasil. Essas drogas agem reduzindo a secreção gástrica.<sup>2</sup>

O mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) ocorre através da sua ligação à enzima  $H^+ / K^+ -ATPase$  e consequente inibição da sua atividade no estômago, diminuindo a secreção de ácido gástrico. Essa enzima se localiza nos canalículos das células parietais do estômago, exercem um papel importante na secreção de ácido clorídrico no lúmen gástrico. Ela é ativada através de três estímulos: histamina, gastrina e acetilcolina. A produção de ácido ocorre com a troca de  $K^+$  (potássio) por  $H^+$  (hidrogênio) em um processo consumidor de ATP.<sup>3</sup>

Ao inibir a ação da enzima  $H^+ / K^+ -ATPase$ , esses medicamentos previnem essa troca de  $K^+$  por  $H^+$ , e também inibem a última etapa da síntese de ácido clorídrico, o que diferencia essa classe das outras medicações utilizadas no tratamento de doenças gástricas. Isso faz com que a potência de inibição seja maior, e por esse motivo é a droga atualmente preferida. Os IBPs são conhecidos como inibidores irreversíveis. Depois desse processo, não é possível que a bomba de prótons se regenere e a síntese de ácido ocorre somente após a produção de novas enzimas. Essa inibição irreversível mantém o medicamento ativo por 24 a 48 horas.<sup>3</sup>

Os IBPs possuem um revestimento gastro-resistente que impede a ativação e a degradação da droga antes que ela chegue no sítio de atuação. Eles são metabolizados pelas enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP450, CYP2C19 e CYP3A4 são as principais enzimas envolvidas) e podem afetar, juntamente com a modificação da acidez do estômago, a biotransformação e absorção de outros medicamentos.<sup>3</sup> O omeprazol e pantoprazol, por exemplo, são metabolizados através da CYP2C19, o que ocasiona uma interação com a varfarina e clopidogrel que também são metabolizados por essa enzima.<sup>10</sup>

A utilização desses medicamentos no tratamento da úlcera péptica (UP) e na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) vem trazendo resultados positivos. A cirurgia eletiva para tratar úlcera foi abolida e as operações anti-refluxo são realizadas apenas em casos selecionados. Seguindo o raciocínio, a incidência de gastropatia associada ao uso dos AINE diminuiu.<sup>6</sup> A DRGE é uma condição crônica e a razão mais comum para tratamento a longo prazo com IBPs.<sup>5</sup> A recidiva dos sintomas é frequente se a terapia com IBP for descontinuada.<sup>1</sup>

Os IBPs são, de uma maneira geral, considerados medicamentos seguros e bem tolerados pelos pacientes.<sup>5</sup> Possuem uma taxa de eventos adversos de 1–3%. Na maioria das vezes, essas reações são consideradas leves e moderadas, sendo mais comuns queixas de dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos e cefaleia.<sup>1</sup> *Por esse motivo, eles vêm sendo prescritos de forma inadequada e sem indicação clínica.* Os profissionais de saúde, cada vez mais, utilizam essas drogas de forma prolongada e há uma apreensão em relação aos efeitos adversos causados por essa terapia de longo prazo.<sup>6</sup> Vem sendo discutido em vários estudos a questão da administração inadequada de IBP, automedicação e tratamentos longos sem necessidade.<sup>3</sup>

Como foi dito, os IBPs apresentam boa segurança, porém o uso contínuo e a

longo prazo, pode gerar uma exposição exacerbada, sendo necessário o monitoramento de possíveis efeitos adversos.<sup>1</sup> Estudos relataram que até 70% do uso de IBPs não possuem indicações aprovadas.<sup>7</sup> Dessa maneira, os profissionais de saúde e os pacientes usuários desses medicamentos, devem ser alertados sobre os riscos do seu uso sem orientação profissional e indicação clínica, e seus impactos na saúde pública.<sup>3</sup>

Os principais efeitos adversos observados e estudados devido ao uso crônico dos IBPs foram: aumento da incidência de fraturas, eventos cardíacos e renais, deficiência de ferro, vitamina B12 e magnésio, infecção por *Clostridium difficile*, pneumonia, desenvolvimento de gastrite atrófica, que predispõe o surgimento do câncer gástrico. Além do mais, existem trabalhos mostrando uma relação causal entre o uso crônico de IBP e a formação de pólipos gástricos de glândulas fúndicas. Pacientes acima de 65 anos são mais vulneráveis a esses efeitos, pois possuem prevalência maior de doenças crônicas e geralmente continuam a terapia por toda a vida.<sup>7,8,9</sup>

Em relação aos efeitos renais, essa classe medicamentosa pode desencadear nefrite intersticial aguda (NIA), um evento grave que pode ter associação com a lesão renal aguda. Além disso, estudos demonstraram que o uso prolongado dessa classe medicamentosa pode aumentar o risco de doença renal crônica (DRC).<sup>3</sup>

A NIA faz parte dos eventos adversos raros mais associados aos IBPs. Ela decorre de uma reação imunomediada que abrange o interstício e os túbulos renais. Os pacientes podem evoluir com o passar do tempo para doença renal crônica com fibrose intersticial e atrofia tubular. Um número considerável de estudos foi feito para avaliar a relação entre os IBP e o risco de NIA.<sup>10</sup> Contudo, a origem dessa inflamação renal não foi estabelecida, mas o acúmulo de IBP e seus metabólitos nos túbulos intersticiais e a posterior resposta imune foram considerados uma hipótese pertinente.<sup>3</sup>

Poucos estudos foram feitos para investigar a associação entre IBP e DRC, as publicações mostraram um risco aumentado de progressão para DRC em estágio avançado sendo que a prevalência se associa diretamente com a dose e tempo de uso, sem ter um mecanismo claro explicando tal relação.<sup>3,10</sup>

A secreção de ácido possui papel importante na regulação da função gástrica, como proteção contra agentes patogênicos gastrointestinais, digestão e absorção de certos nutrientes.<sup>13</sup> Os IBPs causam, com o tempo, redução da secreção de ácido gástrico e esse fato pode gerar um risco aumentando para um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, denominado de disbiose. As bactérias da flora

intestinal são importantes para diversas funções vitais, elas participam do metabolismo de drogas e nutrientes, defesa, garante integridade da barreira mucosa intestinal e participa da modulação imunológica.<sup>12</sup>

O tratamento crônico com essa droga, ao causar essa modificação na microbiota intestinal, acarreta supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO), devido à perda da barreira defensiva de ácido gástrico. Essa condição, corresponde a presença de mais de  $10^5$  bactérias por ml de aspirado do intestino e cursa com por má absorção que causa perda de peso, diarreia e distensão abdominal. O aumento da produção de agentes tóxicos faz com que ocorra a produção de citocinas pró-inflamatórias, levando a má absorção de vitaminas lipossolúveis e gordura pela desconjugação de ácidos biliares gerando os sintomas citados.<sup>12</sup>

Outra infecção associada a diminuição do ambiente gástrico e que leva a colonização bacteriana do trato gastrointestinal superior devido o tratamento contínuo com os IBPs é a infecção *por Clostridium difficile*. Essa infecção é uma causa comum de diarreia nosocomial, aumentando o risco de morbidade e mortalidade.<sup>7,10</sup>

Como foi dito, esses medicamentos apresentam mudanças negativas no mecanismo de defesa do hospedeiro e nas funções gástricas cursando com lentidão no esvaziamento gástrico, aumento da carga e translocação bacteriana e redução da viscosidade do muco gástrico. A hipocloridria gerada pelo seu uso a longo prazo, causa diminuição na diversidade microbiana e aumento de patógenos genotóxicos, podendo causar também um aumento significativo de bactérias orais, como *Pepto-streptococcus stomatis*, *Streptococcus anginosus*, que juntas contribuem para o desenvolvimento de câncer gástrico.<sup>12</sup>

Debates foram levantados sobre uma possível relação entre a hipergastrinemia induzida por IBP e o desenvolvimento de hiperplasia de células semelhantes à enterocromafina (ECL), tumores neuroendócrinos e câncer gástrico durante a terapia de longo prazo.<sup>1</sup> A grande parte dos tumores neuroendócrinos ocorre no trato gastrointestinal e nos últimos 30 anos, apresentou um aumento na sua incidência juntamente com o aumento mundial na utilização dos IBPs. O aumento mais significativo ocorreu em carcinoides gástricos (g-NETs) decorrentes de células semelhantes à enterocromafina (ECL). Essas doenças têm incomum a hipergastrinemia persistente, aceita como causadora de g-NETs, apresentado efeitos tumorigênicos semelhantes aos pacientes que fazem uso dessa droga. De acordo com dados experimentais, a

tumorigênese decorre dos efeitos da gastrina no receptor CCK2R nas células ECL que, por sua vez, leva à hiperplasia, displasia e neoplasia.<sup>11</sup>

**As células ECL são importantes para a regulação da produção de ácido gástrico através da liberação de histamina, e posterior estímulo a secreção de ácido pelas células parietais. A gastrina evidenciou efeitos tróficos nos tecidos do trato gastrointestinal, incluindo essas células.<sup>1</sup>**

A infecção pelo *Helicobacter pylori* é um ponto importante no desenvolvimento da hipergastrinemia. O aumento da gastrina gerada pelos IBPs demonstrou ser mais grave em pacientes positivos para essa bactéria. Essa infecção é a causa mais comum de gastrite, diversos estudos demonstraram que a inibição ácida prolongada na presença de infecção por *H. pylori* modifica o padrão dessa gastrite, de uma gastrite predominante no antro para uma gastrite predominante no corpo, antecipando as alterações atróficas no fundo do corpo mucosa. Esse fato, requer atenção, pois a gastrite atrófica com predomínio no corpo é um fator de risco para o câncer gástrico. Entretanto, alguns estudos não encontraram evidências para essa associação.<sup>1</sup>

Foi apresentado também, através de relatos de casos e trabalhos uma possível relação entre o uso crônico de IBPs e aparecimento de pólipos gástricos de glândulas fundicas (PGF). O mecanismo para que isso ocorra ainda é desconhecido, contudo, existem teorias sobre o excesso e acúmulo de ácido clorídrico levando à desenvolvimento de protrusão de células parietais e formação de cistos glandulares fúndicos.<sup>9</sup>

Além das infecções entéricas já citadas, infecções sistêmicas (como pneumonia nasocomial e adquirida na comunidade) também têm sua incidência aumentada em pacientes em uso de IBP e pode ser explicada pelo mesmo mecanismo relacionado a supressão da acidez gástrica que serve como um dos mecanismos de defesa do trato gastrointestinal.<sup>2</sup> Em relação a pneumonia, essa supressão ácida admite que os patógenos ingeridos colonizem o trato gastrointestinal e se desloquem para o trato respiratório.<sup>7</sup>

O uso do IBPs também foi associado a uma diminuição na absorção de vitamina B<sub>12</sub>, magnésio, cálcio, ferro e vitamina C, resultante da sua liberação reduzida da matriz alimentar e pelos efeitos no processo de absorção. As consequências disso geram uma perda de massa e função muscular no envelhecimento (sarcopenia), aumentando, dessa maneira, o risco de fraturas ósseas.<sup>14</sup>

A supressão do ácido gástrico diminui a absorção intestinal de cálcio, gerando um aumento da reabsorção óssea, fazendo com que o uso crônico dessas drogas esteja associado à osteoporose e a um risco aumentado de fraturas ósseas.<sup>2</sup> Além disso, considera-se que os IBPs poderiam inibir a V-ATPase dos osteoclastos da mesma maneira que inibem a  $H^+ / K^+$ -ATPase gástrica, causando implicação direta sobre as células ósseas e interferindo na renovação óssea. Eles também podem causar a longo prazo uma concentração de homocisteína e consequente aumento do hormônio da paratireoide, o que enfraquece os ossos devido interferência no metabolismo no colágeno.<sup>10</sup> Contudo, até o momento nenhum estudo demonstrou uma associação entre uso de IBP com estrutura óssea prejudicada.<sup>15</sup>

Outra possibilidade para o risco aumentado de fratura com o uso crônico de IBP é devido a uma crescente taxa de quedas, ao contrário da sua relação com o metabolismo ósseo. As fraturas de quadril são as mais comuns e podem ocorrer em pacientes com densidade mineral óssea normal.<sup>5,15</sup> As pessoas que fazem uso de IBP tem maior probabilidade de apresentar dormência nos pés e distúrbios visuais que ocorre devido a deficiência de vitamina B12 aumentando a chances de queda.<sup>5</sup> Em 2010, o FDA incluiu na rotulagem dos IBPs o risco de fraturas do quadril, coluna vertebral e punho.<sup>7</sup>

A deficiência de vitamina B12 é resultante da hipocloridria, que prejudica a liberação dessa vitamina ligada às proteínas da dieta, que pode ser absorvida pelo íleo terminal. A hipocobalaminemia pode ocorrer após aproximadamente doze meses de uso de IBP.<sup>4</sup>

Em relação a deficiência de ferro, ela surge devido a uma diminuição da redução de íons férricos em íons ferrosos, que são mais biodisponíveis.<sup>4</sup> É pouco provável que pacientes com estoques normais de ferro adquiram anemia por deficiência apenas pelo uso de IBP. Contudo, os pacientes com baixos estoques de ferro que fazem uso de IBP podem ser mais suscetíveis a uma maior depleção de ferro.<sup>7</sup>

A redução da acidez do trato gastrointestinal induzida pelo IBP também pode diminuir a absorção do magnésio. Níveis baixos de magnésio estão associados à função muscular prejudicada. Ele é fundamental para ativação da vitamina D. A diminuição de vitamina D e magnésio geram aumento da inflamação envolvida no mecanismo de perda muscular.<sup>14</sup>

Além disso, a hipomagnesemia causar arritmias cardíacas como taquicardia ventricular e Torsades de Pointes. Em 2013, El-Charabaty e cols. expuseram pela



primeira vez a possível associação entre os efeitos dos IBPs e distúrbios eletrolíticos nas arritmias cardíacas.<sup>16</sup>

Além da relação com arritmias, existe a possibilidade de que os IBPs possam ter um efeito adverso na saúde cardiovascular. O fato de que eles podem prejudicar a ativação metabólica de certos agentes antiplaquetários, faz com que aumente o risco de eventos cardíacos adversos maiores. A interação entre os IBPs e o agente antiplaquetário clopidogrel tem sido amplamente estudada, pois eles inibem a isoenzima do citocromo P450 2C19 (CYP2C19), que converte o clopidogrel em sua forma ativa.<sup>2,7</sup>

A relação entre a causa e efeito entre o uso de IBP e os riscos cardiovasculares devem ser estudado e testado detalhadamente em uma escala mundial e usando estudos prospectivos randomizados.<sup>16</sup>

E por fim, a audição também sofre influência dessas medicações. Alterações auditivas ocorrem pelo fato dos IBPs alterarem a absorção de certos nutrientes, como já foi explicado. A insuficiência de B12 leva ao comprometimento da função neuronal e, dessa maneira, pode levar à demência e também à presbiacusia neural. A deficiência de ferro é uma causa de comprometimento da função coclear, porém o mecanismo não é conhecido.<sup>4</sup>

Lecain et al. demonstraram que uma bomba de prótons gástrica é bem expressa no ouvido interno. A H, K-ATPase também foi encontrada no plexo coroide, dando origem à hipótese de que essa proteína está envolvida na manutenção da homeostase do líquido cefalorraquidiano e do ouvido interno. Pesquisas corroboram essa hipótese, levando à confirmação tanto da expressão do tipo gástrico da bomba de prótons na cóclea quanto de seu papel na manutenção do potencial da orelha interna.<sup>4</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ao fim dessa revisão bibliográfica, é possível afirmar que os inibidores de bomba de prótons são fármacos com boa efetividade, tolerabilidade e segurança quando utilizados de maneira correta e por curto período. No entanto, seu uso de forma indiscriminada e crônica têm aumentado e vem se tornado um grande problema de saúde pública.

Antes de prescrever os IBPs de maneira contínua e por tempo prolongado é necessário avaliar as indicações, os riscos e benefícios. Além disso, esses pacientes devem ser sempre monitorados por profissionais de saúde. Essa decisão deve ser tomada através de pesquisas em diretrizes, guidelines e quando for necessário o



tratamento deve ser descontinuado. A prescrição feita fora das indicações é considerada um erro e caso o seu uso seja contínuo é necessária uma renovação constante da receita e nesse período o paciente deve ser avaliado em relação aos sinais e sintomas adversos.

Constatou-se após esse trabalho, que o uso indiscriminado dessas drogas e sem indicação clínica é capaz de causar diversos efeitos indesejados a longo prazo e complicações graves, algumas já comprovadas e outras que necessitam de mais investigações e pesquisas. Dessa maneira, os médicos devem ter pleno conhecimento desses possíveis efeitos e apenas utilizar essa medicação quando os benefícios forem maiores que os riscos. Além disso, os pacientes sempre devem ser alertados e informados sobre os efeitos que essa medicação pode causar com uso prolongado.

Os estudos concordam que os IBPs podem ser prescritos de forma segura. Entretanto, é importante o acompanhamento multiprofissional desses pacientes, com monitoramento e realização de exames de rotina para diagnosticar possíveis alterações. Apesar de não ser um tema novo, muitas pesquisas estão sendo feitas e publicadas para abordar de maneira segura os riscos e benefícios do uso crônico desses medicamentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Sep; 42(6): 649-63. doi: 10.1111/apt.13324.
2. Sukhovshin RA, Cooke JP. How may proton pump inhibitors impair cardiovascular health? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016 Jun;16(3):153-61. doi: 10.1007/s40256-016-0160-9.
3. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. *J Bras Nefrol.* 2018; 40(3): 301-306.
4. Wicinski M, Malinowski B, Puk O, Górski K, Adamkiewicz D, Chojnacki G, et al. Possible effects of proton pump inhibitors on hearing loss development. *BioMed res int.* 2019; 1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4853695>.
5. Lau AN, Tomizza M, Wong-Pack M, Papaioannou A, Adachi JD. The relationship between long-term proton pump inhibitor therapy and skeletal frailty. *Endocrine.* 2015 Aug; 49(3): 606-10. doi: 10.1007/s12020-015-0576-z.
6. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016 Nov 9; 14(1): 179. doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.
7. Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump

- inhibitors. *Am Fam Physician*. 2012 Jul 1; 86(1): 66-70.
8. Braga DC, Bortolini SM, Stroher CK, Cassol M, Bordignon S, Byczkovski T. Uso crônico de inibidores da bomba de prótons na atenção primária. *GED gastroenterol endosc dig*. 2014; 33(4): 125-128.
  9. Martins RF, Bonatto MW. Pólipos gástricos estão relacionados ao uso crônico de inibidores de bomba de próton? *GED gastroenterol endosc dig*. 2014; 33(4): 134-137.
  10. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, et al. A Review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Adv Ther*. 2017 May; 34(5): 1070-1086. doi: 10.1007/s12325-017-0532-9.
  11. McCarthy DM. Proton pump inhibitor use, hypergastrinemia, and gastric carcinoids-what is the relationship? *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 19; 21(2): 662. doi: 10.3390/ijms21020662.
  12. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 2019 Jun 14; 25(22): 2706-2719. doi: 10.3748/wjg.v25.i22.2706.
  13. Camilo SMP, Almeida ÉCS, Sousa JB, Camilo LP, Etchebehere RM. Chronic use of proton pump inhibitors and the quantity of G, D, and ECL cells in the stomach. *Arq Bras Cir Dig*. 2020; 33(2): e1506. doi: 10.1590/0102-672020190001e1506.
  14. Vinke P, Wesselink E, van Orten-Luiten W, van Norren K. The use of proton pump inhibitors may increase symptoms of muscle function loss in patients with chronic illnesses. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 3; 21(1): 323. doi: 10.3390/ijms21010323.
  15. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014 Nov; 29(11): 2489-97. doi: 10.1002/jbmr.2279.
  16. Zhu W, Hong K. Potential cardiovascular risks of proton pump inhibitors in the general population. *Int Heart J*. 2017 Apr 6; 58(2): 163-166. doi: 10.1536/ihj.16-208.

# RADIOLOGIA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

## RADIOLOGY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

*Pedro Garcia Lima<sup>1</sup>; Léo de Oliveira Freitas<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[pedrogarcialima7@gmail.com](mailto:pedrogarcialima7@gmail.com)

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

### RESUMO

**Introdução:** A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória passível de ser prevenida e tratada. Nos países considerados industrializados, a DPOC acomete de 5 a 10% da população adulta. Nos últimos vinte anos o número de óbitos por DPOC têm aumentado e ocupa da quarta a sétima posição entre as principais causas de morte no Brasil. A Organização Mundial da Saúde projeta que até o ano de 2030 a DPOC será a terceira causa de morte no mundo. **Objetivos:** Elencar os principais achados radiológicos da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Métodos:** O estudo consiste em uma revisão bibliográfica da literatura existente através das bases de dados Google Scholar, Scielo e PubMed. **Discussão:** As radiografias de tórax são de simples execução e baixo custo, porém tem baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DPOC, sendo maior a sensibilidade na doença mais tardia. Os achados de enfisema na radiografia compreendem aumento da transparência pulmonar sendo denominada hiperinsuflação, presença de bolhas e alterações vasculares. Ademais, exclui outras doenças como pneumonia, insuficiência cardíaca e pneumotórax. Na tomografia computadorizada, os achados compatíveis com enfisema incluem baixo valor de atenuação quando comparados com o parênquima normal. **Conclusão:** As imagens radiográficas são inespecíficas e pouco sensíveis sendo possível de realizar uma avaliação apenas qualitativa e mais fidedigna na doença avançada. O sinal mais sensível é a bolha sendo este presente em apenas um terço dos casos. Com o advento da tomografia computadorizada, a avaliação quantitativa tornou-se possível. A tomografia computadorizada é capaz de avaliar anormalidades estruturais e classificar os subtipos de DPOC.

**Descritores:** “Radiologia”, “Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”, “Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica- Diagnóstico por imagem”

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable respiratory disease. In industrialized countries, COPD affects 5 to 10% of the adult population. In the last twenty years, the number of deaths from COPD has increased and occupies the fourth to seventh position among the main causes of death in Brazil. The World Health Organization projects that by the year 2030 COPD will be the third leading cause of death in the world. **Aims:** List the main radiological findings of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** The study consists of a literature review of existing literature through Google Scholar, Scielo and PubMed databases. **Discussion:** Chest radiographs are simple to perform and inexpensive, but have low sensitivity and specificity in the diagnosis of COPD, with greater sensitivity in later disease. X-ray findings of emphysema include increased pulmonary transparency, being called hyperinflation, presence of blisters and vascular changes. Furthermore, it excludes pneumonia, heart failure and pneumothorax. On computed tomography, findings consistent with emphysema include a low attenuation value when compared to normal parenchyma. **Conclusion:** Radiographic images are nonspecific and insensitive, making it possible to carry out a qualitative and more reliable assessment in advanced disease. The most sensitive sign is the blister, which is present in only one third of the cases. With the advent of computed tomography, quantitative assessment became possible. Computed tomography is able to assess structural abnormalities and classify COPD subtypes.

**Keywords:** “Radiology”, “Chronic Obstructive Pulmonary disease”, “Chronic Obstructive Pulmonary Disease diagnostic imaging”

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória passível de ser prevenida e tratada<sup>1,2</sup>. É caracterizada pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo de forma irreversível, progressiva e associada à resposta inflamatória anormal do sistema pulmonar: inclui brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar), pode ser resultado da inalação de partículas ou gases tóxicos<sup>1,2</sup>. A principal causa é o tabagismo, no entanto, existem outros fatores de risco como a deficiência da alfa-1 antitripsina, causas genéticas, exposição à poeira ocupacional, fumaça de lenha, irritantes químicos, infecções respiratórias graves na infância<sup>1,2</sup>.

Nos países considerados industrializados, o DPOC acomete de 5 a 10% da

população adulta<sup>1,3</sup>. Estudo PLATINO realizado na cidade de São Paulo mostrou uma prevalência de DPOC de cerca de 6 a 15% da população com idade maior ou igual a 40 anos, sendo equivalente a 2.800.000 a 6.900.000 com DPOC sendo a maior prevalência nos homens<sup>1,3</sup>. Em 2003, a enfermidade em questão ocupou a quinta posição nas causas de internamento no sistema público de saúde do Brasil em maiores de 40 anos. Nos últimos vinte anos o número de óbitos por DPOC têm aumentado e esta ocupa da quarta a sétima posição entre as principais causas de morte no Brasil<sup>1,3</sup>. A Organização Mundial da Saúde projeta que até o ano de 2030 a DPOC será a terceira causa de morte no mundo<sup>1,3</sup>.

A DPOC se apresenta com quadro de tosse e dispneia<sup>1,4</sup>. No entanto, a tosse é comum em 50% dos tabagistas, sendo esta associado pelos indivíduos como o pigarro da doença e a dispneia é referida em fases mais avançadas da doença sendo atribuída a incapacidade física pelo envelhecimento e/ou a falta de condicionamento físico<sup>1,4</sup>. Dessa, além da solicitação da espirometria, padrão ouro para diagnóstico da doença, deve solicitar estudo radiológico para interpretação das condições pulmonares do indivíduo<sup>1,4</sup>.

Devido ao aumento da prevalência e elevada morbimortalidade, a DPOC é uma doença que deve ser investigada, especialmente nos indivíduos tabagistas. Os achados radiológicos podem apontar doença na caixa torácica e por consequente na função pulmonar sendo importante para a avaliação da DPOC. A tomografia computadorizada de tórax é a técnica radiológica mais precisa, sensível e minimamente invasiva para diagnóstico de enfisema<sup>5</sup>. O enfisema está associado a declínio rápido do volume expiratório forçado (VEF1) e por consequente, maior morbimortalidade<sup>5</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Elencar os principais achados radiológicos relacionados a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

### **Objetivos secundários**

Compreender a doença pulmonar obstrutiva crônica com ênfase na relação da fisiopatologia e seus achados radiológicos

## **MÉTODOS**

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica da literatura existente através

das bases de dados Google Scholar, Scielo e PubMed.

Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: “*Radiology*” “*Pulmonary Disease, Chronic Obstructive*” “*Pulmonary Disease, Chronic Obstructive- diagnostic imaging*”. Tais descritores foram empregados na base de dados Pubmed, utilizando-se do operador booleano “AND” com o intuito de limitar a busca, sendo encontrados 550 publicações.

Para critério de inclusão, foram selecionados artigos disponibilizados em texto completo gratuitos nos idiomas português, inglês e espanhol que discorriam sobre achados radiológicos no indivíduo com doença pulmonar obstrutiva crônica publicados no período compreendido entre os anos de 2000 a 2021. Como critério de exclusão, foram desprezados todos os artigos que não respondiam ao objetivo deste trabalho e também os artigos publicados com data anterior ao ano 2000. Portanto, ao final foram selecionados 17 artigos com relevância científica para a confecção deste estudo.

## DISCUSSÃO

Cerca de 15% dos tabagistas desenvolvem DPOC<sup>1</sup>. Portanto, a doença pulmonar obstrutiva crônica deve ser suspeitada em todos pacientes com hábito tabágico que apresentem sintomas respiratórios de longa data<sup>1</sup>. Deve-se ressaltar que quanto maior a intensidade e duração do tabagismo maior a possibilidade de comprometimento da função pulmonar<sup>1</sup>.

O tabagismo provoca alteração do sistema pulmonar através de dois mecanismos<sup>6</sup>. O primeiro é a fragilidade estrutural causada pela elastólise, que pode ser secundária a um distúrbio constitucional ou também a um aumento da proteólise<sup>6</sup>. O segundo mecanismo seria relacionado a obstrução de vias aéreas provocada por perda da tração elástica ou por reações inflamatórias<sup>6</sup>.

A doença pulmonar obstrutiva crônica pode se apresentar com quadro de tosse, dispneia, sibilância, expectoração crônica e em casos mais avançados pode manifestar perda de peso, anormalidades nutricionais e redução da massa muscular<sup>3,6,7</sup>. Ademais, pode-se apresentar com tórax em barril, ou seja, elevação do gradil costal e projeção das costelas aumentando o diâmetro desse tórax como consequência da hiperinsuflação<sup>3,6,7</sup>. O portador de DPOC tem risco aumentado para outras doenças, como infarto agudo do miocárdio, angina, osteoporose, fraturas ósseas, depressão e câncer de pulmão<sup>8</sup>.

Os indivíduos com discreto enfisema são em geral assintomáticos tornando difícil



a suspeição clínica<sup>3,6,7</sup>. A evolução clínica é versátil, podendo apresentar apenas limitação mínima ou até mesmo insuficiência respiratória crônica evoluindo com a necessidade de oxigenioterapia domiciliar<sup>3,6,7</sup>.

Por muitos anos, a DPOC foi classificada em dois protótipos: a bronquite crônica e o enfisema pulmonar<sup>3,8</sup>. O enfisema é definido como o alargamento anormal e permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais e a bronquite crônica é definida como presença de tosse produtiva crônica por três meses ou mais em cada um de dois anos consecutivos<sup>3,8</sup>. Entretanto, a predominância entre um protótipo ou o outro é variável e de difícil quantificação. Portanto, esta classificação ficou em desuso<sup>3,8</sup>.

Na suspeita clínica de DPOC, é obrigatório a solicitação da avaliação espirométrica para que possa ser avaliada a capacidade vital forçada (CVF), e também o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), além da relação de ambas<sup>1</sup>. A DPOC é definida no caso de relação VEF1/CVF abaixo de 0,70 pós-broncodilatador<sup>1</sup>. Além da espirometria, deve ser solicitada avaliação radiológica de forma rotineira<sup>1</sup>. Em contraste com a espirometria, a tomografia computadorizada permite diferenciar os diferentes componentes da doença pulmonar obstrutiva de acordo com a região pulmonar acometida<sup>9</sup>.

A avaliação radiológica, de acordo com o Jornal Brasileiro de Pneumologia, consiste em solicitação de radiografia simples de tórax nas posições pósterio-anterior e perfil para afastar outras doenças pulmonares e para identificar bolhas de possível indicação cirúrgica<sup>1</sup>. A tomografia computadorizada de tórax está indicada em casos especiais, como na suspeita de presença de bronquiectasias, bolhas e na indicação cirúrgica<sup>1</sup>. No entanto, diversos estudos têm mostrado que a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é o método de imagem mais preciso para diagnóstico do enfisema<sup>9</sup>.

As imagens radiológicas são indícios de doença tardia e não necessariamente são associadas a alterações funcionais<sup>6</sup>. Porém com os avanços da tomografia computadorizada tornou-se possível o diagnóstico e quantificação do enfisema<sup>6</sup>.

Antigamente a DPOC era classificada como bronquite crônica e enfisema pulmonar com base na presença e tipo de enfisema, presença de bolhas e sua localização, doença das pequenas vias aéreas, aprisionamento de ar, dilatação da parede brônquica, espessamento da parede e doença das grandes vias aéreas<sup>10</sup>. No entanto, essa classificação foi abandonada, visto que houve um grande avanço com os



métodos de imagem e a avaliação da doença pulmonar tornou-se mensurável<sup>10</sup>.

As radiografias de tórax são de simples execução e baixo custo, porém tem baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DPOC, sendo maior a sensibilidade com o avanço da doença para casos mais tardios<sup>6</sup>. Os achados de enfisema na radiografia compreendem aumento da transparência pulmonar sendo denominada hiperinsuflação, presença de bolhas e alterações vasculares<sup>6</sup>. Ademais, exclui também outras possíveis doenças como pneumonia, insuficiência cardíaca e pneumotórax<sup>6</sup>.

A hiperinsuflação reflete a perda da tração elástica do pulmão<sup>6</sup>. Os critérios que definem hiperinsuflação incluem retificação ou rebaixamento do diafragma abaixo do arco posterior da sexta costela na inspiração máxima, aumento do espaço aéreo retroesternal (maior que três centímetros), persistência do aumento do espaço claro retroesternal na expiração, alongamento e a verticalização do mediastino, incluindo o coração<sup>6,11</sup>.

O movimento torácico efetuado na respiração pulmonar envolve a participação do músculo diafragma<sup>4,7</sup>. O músculo diafragma é responsável pelo enchimento e esvaziamento do pulmão a partir do movimento de encurtar e alongar a caixa torácica, ou seja, está envolvido na inspiração e na expiração<sup>4,7</sup>. A hiperinsuflação limita esse movimento pela perda da capacidade de retrair, ou seja, o diafragma fica rebaixado. Isso dificulta o alinhamento das fibras musculares para realização do movimento completo<sup>4,7</sup>. Com a evolução da doença, a força de retração interna do pulmão fica menor do que a força de retração externa da parede torácica, sendo assim a força de retração externa da parede torácica empurra o pulmão para fora e aumento o seu volume e provoca a expansão da parede torácica e um pulmão hiperinsuflado. Na presença de DPOC ocorre destruição, provocado pelo enfisema, das fibras elásticas do pulmão que aprisiona o ar e intensifica a hiperinsuflação<sup>4,7</sup>.

A alteração da musculatura diafragmática promove modificação da disposição da parede torácica e abdominal<sup>4,7</sup>. Os músculos intercostais externos têm a função de manter o espaço entre as costelas afim de provocar elevação delas, aumentar o diâmetro posteroanterior e transversal da cavidade torácica<sup>4,7</sup>. Na hiperinsuflação, esses músculos alongam no sentido posteroanterior com o objetivo de manter as costelas posicionadas. Decorrente da alteração na caixa torácica e do movimento do diafragma, os músculos abdominais também têm seu movimento limitado prejudicando sua capacidade de auxiliar na expiração<sup>4,7</sup>. Diversos estudos mostram que uma mobilidade diafragmática

reduzida está associada com maior gravidade da doença<sup>4,7</sup>. A hiperinsuflação pulmonar está evidenciada na **figura 01**.

Figura 01: Radiografia de tórax em incidência posteroanterior e perfil

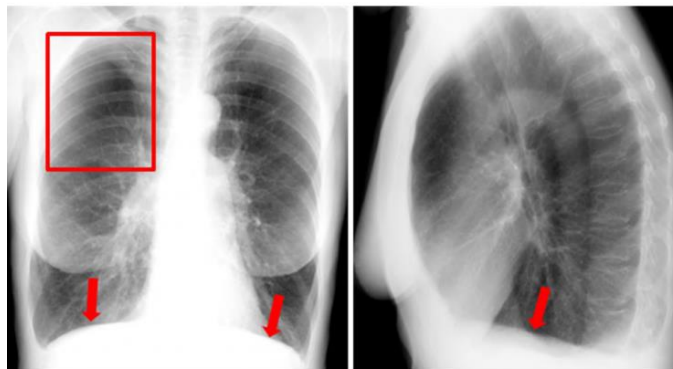


Sinais de hiperinsuflação pulmonar à esquerda. Radiografia de tórax em perfil: Aumento do diâmetro anteroposterior do tórax e retificação da cúpula diafragmática à direita. Fonte: Machado DC<sup>6</sup>

As alterações vasculares dos pacientes com DPOC podem ser expressas nas imagens radiológicas através da proeminência dos vasos hilares em contraste com o estreitamento periférico, definindo a oligoemia, sendo este achado um sinal não específico, subjetivo e perceptível na doença tardia<sup>6,11</sup>. Em um terço dos casos pode-se identificar bolhas de enfisema na radiografia, sendo este um sinal específico para DPOC. As bolhas enfisematosas são definidas como áreas de maior radiotransparência e zona avascular medindo mais de 1 cm de diâmetro que podem ou não ser limitadas por fina linha radiopaca. São as principais responsáveis pela piora funcional respiratória, pois comprimem o tecido adjacente preservado<sup>6,12</sup>. Na bronquite crônica frequentemente temos alterações descritas como espessamento do feixe broncovascular, porém é de difícil detecção<sup>13</sup>.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica em casos mais avançados pode provocar disfunção ventricular direita e insuficiência cardíaca congestiva através do mecanismo de hipertensão pulmonar<sup>6</sup>. É visto através da radiografia convencional de tórax com redução do calibre dos vasos, verticalização e alongamento do mediastino, incluindo o coração, mesmo com o aumento do ventrículo direito<sup>6</sup>.

Figura 02: Radiografia de tórax na incidência frontal e perfil no paciente com enfisema panlobular



Pobreza vascular nos terços superiores dos pulmões (retângulo), retificação e rebaixamento do diafragma (setas), aumento do volume pulmonar. Fonte: Escuissato DL<sup>14</sup>

Foram realizados estudos associando a sobrevida do paciente com DPOC e a presença de achados radiológicos relacionados e concluíram que 53% dos pacientes com bronquite crônica e enfisema diagnosticáveis através da radiografia de tórax estavam mortos em cinco anos e 70% em dez anos<sup>11</sup>.

Na fase inicial da doença, como não apresenta ainda modificações estruturais significativas, as imagens radiológicas características de DPOC não são vistas de modo perceptível na radiografia<sup>4</sup>. No entanto, a TC permite a quantificação dessas alterações no parênquima pulmonar ainda em estágio inicial<sup>15</sup>.

Marcos et al (2013) realizou um estudo que avalia as radiografias torácicas de indivíduos com e sem DPOC. Este concluiu que os principais fatores determinantes para diferenciar os grupos estão relacionados ao músculo diafragmático. No entanto, somente os achados radiológicos não foram suficientes para avaliar precisamente a DPOC. O estudo ressalta a importância do diagnóstico diferencial de outras enfermidades e também de outras formas de hiperinsuflação pulmonar.

Marcos et al (2012) realizou uma pesquisa sobre a correlação dos achados radiológicos com o exame de cirtometria (exame que avalia a expansibilidade torácica) que demonstrou uma associação positiva, ou seja, quando o tórax tem sua capacidade de expansibilidade reduzida pela DPOC a mobilidade torácica pela cirtometria também está alterada, assim como a disposição do diafragma.

A Tomografia Computadorizada (TC) trouxe maior precisão e avanço no diagnóstico da DPOC, visto que alterações sugestivas vistas através da radiografia de tórax são confirmadas por este método<sup>6,11</sup>. Diversos estudos mostram a correlação da

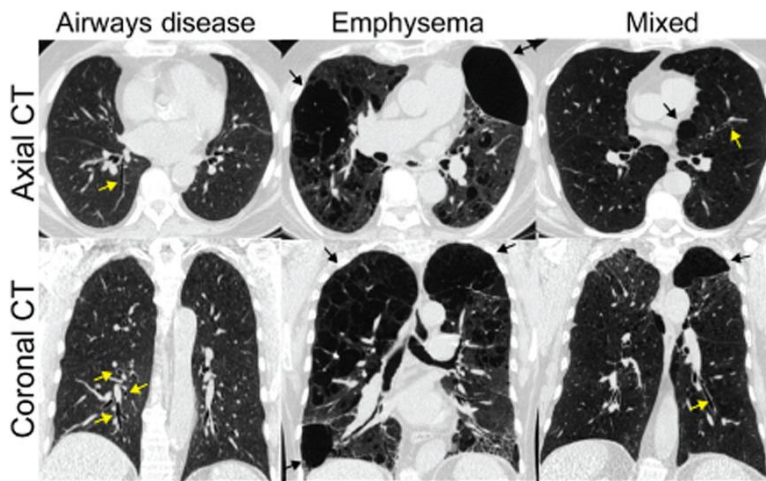
anatomia patológica e à quantificação da DPOC através da TC, sendo elencado como o método com maior importância em relação aos testes funcionais e aos demais métodos de imagem<sup>6,11</sup>.

A TC é uma avaliação quantitativa que avalia a gravidade do enfisema, espessamento da parede das vias aéreas e doenças das pequenas vias aéreas<sup>16</sup>. A tomografia computadorizada não pode quantificar diretamente as anormalidades nas pequenas vias aéreas. De forma indireta a obstrução ao fluxo de ar é expressa em imagem compatível com aprisionamento de ar na expiração<sup>15</sup>. Kang et al (2021) apontou que a doença funcional das pequenas vias aéreas demonstrado pelo aprisionamento do ar é mais comum no subtipo de enfisema centrolobular. Diversos estudos mostram que o estreitamento e o desaparecimento das pequenas vias aéreas condutoras precedem a destruição enfisematosa<sup>16</sup>.

A imagem da tomográfica computadorizada (TC) consiste em um mapa densitométrico onde cada combinação de pixel (imagem e elemento) e volume, ou seja voxel corresponde a um valor da Unidade Hounsfield (HU) que corresponde a radiodensidade de um material<sup>10</sup>. O ar tem um valor HU mais baixo, ou seja, uma intensidade de sinal mais baixa em uma imagem. Os ossos e os tecidos têm valores consideravelmente maiores<sup>10</sup>.

O enfisema é visto de modo mais nitido através do baixo valor de atenuação (menos de -910 HU) ou em áreas focais sem paredes visíveis, apresentando diminuição do diâmetro e também do número de vasos pulmonares na área enfisematosa<sup>6,9,15,17</sup>. Este é resultado de um processo inflamatório nas vias aéreas periféricas e no parênquima pulmonar a qual é caracterizado pelo aumento irreversível dos espaços aéreos distalmente ao bronquíolo terminal com destruição das paredes alveolares<sup>2</sup>. Diversos estudos mostraram sua correlação com declínio da função pulmonar, sendo esse declínio mais veloz quando o acometimento pulmonar está localizado nos lobos superiores<sup>1</sup>.

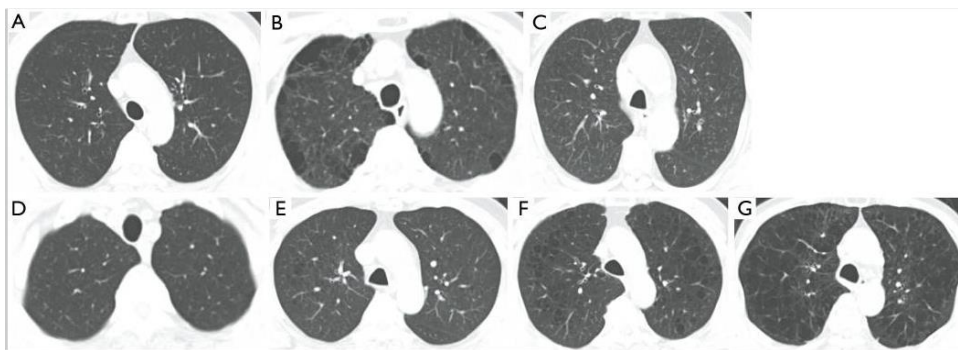
Figura 03: Tomografia computadorizada de tórax.



Setas pretas indicam regiões com bolhas enfisematosas (repleta de ar) principalmente nos lobos superiores e as setas amarelas indicam doenças das vias aéreas. Da esquerda para direita: doenças das vias aéreas dominante, enfisema dominante e fenótipo misto. Fonte: Sheikh K<sup>10</sup>

O enfisema pulmonar pode ser categorizado de forma visual em enfisema centrolobular, parasseptal e panlobular<sup>12,13,16,17</sup>. O enfisema centrolobular é ocasionado devido à destruição das paredes dos bronquíolos respiratórios. Este tipo de enfisema é sempre associado à uma grave dispneia, intimamente relacionada ao tabagismo e/ou poluição ambiental, sendo a presença do pneumotórax espontâneo relacionado aos casos de maior gravidade<sup>13,16,17</sup>. No enfisema panlobular ocorre uma dilatação seguida de destruição universal do parênquima dos lóbulos. Portanto, no enfisema panlobular encontramos destruição completa das paredes alveolares, podendo ser causado pela deficiência da alfa 1-antitripsina. É universal, porém mais expressivo nos terços inferiores<sup>12,13,16,17</sup>. O enfisema parasseptal mostra destruição periférica do lóbulo pulmonar próximo à superfície pleural e aos septos interlobulares de Kerley, nas fissuras interlobulares e pode gerar pneumotórax espontâneo<sup>12,13,16,17</sup>.

Figura 04: Classificação dos 7 subtipos de DPOC na tomografia computadorizada.

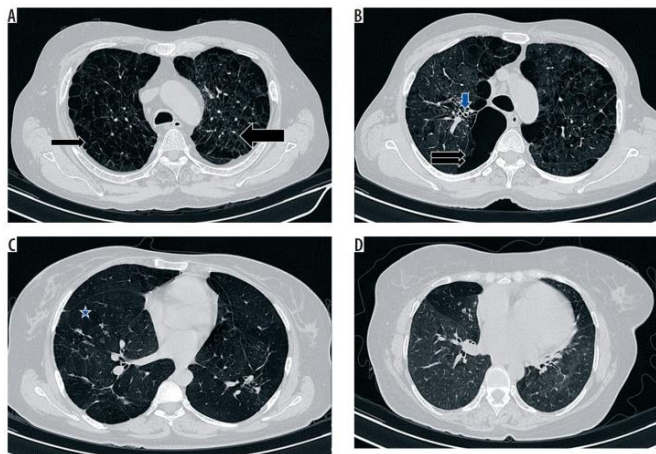


A: Normal; B: Enfisema paraseptal (inúmeras áreas de baixa atenuação nas regiões subpleurais); C: Doença brônquica (espessamento difuso da parede brônquica sem enfisema); D: Enfisema centrolobular (lesões



centrolobulares dispersas de baixa atenuação envolvendo cerca de 0,5 a 5% da zona pulmonar superior); E: Enfisema centrolobular leve (áreas de baixa atenuação em 0,5% a 5% da zona pulmonar superior); F: Enfisema centrolobular moderado (áreas de baixa atenuação em mais de 5% da zona pulmonar superior); G: Enfisema destrutivo confluyente e avançado (lóbulos pulmonares secundários hiperexpandidos e múltiplas hiperlucência em ambos os pulmões). Fonte: Kang E<sup>16</sup>

Figura 05: Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax com achados da doença pulmonar obstrutiva crônica.



A) Enfisema paraseptal (seta fina) e enfisema centroacinar (seta grossa); B) Enfisema bolhoso (setas duplas) e espessamento peribrônquico (seta azul); C) Enfisema panacinar (asterisco); D) Presença de atenuação pulmonar não homogênea. Fonte: Vimala LR<sup>9</sup>

Pompe et al (2020) conclui em seu estudo que o enfisema e aprisionamento de ar em fumantes podem ser avaliados e acompanhados com tomografia computadorizada. Em seu estudo foi relatado que as mudanças no enfisema e no ar são demonstradas parcialmente no VEF1, visto que a doença pode avançar a nível dos achados radiológicos sem mudança significativa no VEF1 e a mudança nas medidas quantitativas da TC explicada pelo VEF1 foi maior para as medidas expiratórias.

Vimala et al (2019) mostra em seu estudo que a tomografia computadorizada de alta resolução detectou as formas mais leves de enfisema enquanto o teste espirométrico não apresentava alteração.

Tsutsumi et al (2021) realizou um estudo longitudinal em pacientes com DPOC que identificou a osteoporose e eosinofilia como preditores de mudanças rápidas na progressão enfisematosa, e somado a isto a caquexia e o estado de saúde pioraram com alterações na progressão enfisematosa.

## CONCLUSÃO

A DPOC é o resultado de uma doença inflamatória que provoca destruição das fibras elásticas do pulmão promovendo dilatação dos alvéolos e dos capilares pulmonares seguida pela destruição de suas paredes e dos vasos em contiguidade.

As imagens obtidas através da radiografia de tórax são inespecíficas e pouco sensíveis sendo possível realizar uma avaliação qualitativa e, mais fidedigna apenas para casos de doença em estágio mais avançado. O sinal mais sensível seria a bolha sendo este presente em apenas um terço dos casos. Com o advento da tomografia computadorizada, a avaliação quantitativa tornou-se possível. Em muitos casos iniciais, a espirometria é insensível e não distingue os subtipos de DPOC, dessa forma, a tomografia computadorizada de tórax se faz importante. A tomografia computadorizada é capaz de avaliar anormalidades estruturais e classifica-las dentre os subtipos da DPOC.

Em fases mais avançadas da doença pulmonar obstrutiva crônica, a radiografia simples de tórax pode apresentar sinais de hiperinsuflação pulmonar, oligoemia, bolhas pulmonares e espessamento da bainha broncovascular. Os achados da tomografia computadorizada compatíveis com enfisema incluem baixo valor de atenuação quando comparados com parênquima normal.

A radiografia de tórax ainda é utilizada em uma avaliação inicial para os casos da DPOC visto que é um exame barato e de fácil acesso, mesmo não sendo utilizada para confirmação do quadro e sim para que se possa afastar outras patologias. Já a TC de tórax é considerada atualmente o padrão-ouro no que se refere a avaliação, diagnóstico e mensuração do enfisema. Além da avaliação do enfisema, a TC também tem importante função no que se refere a rastreio de outras doenças pertinentes, comuns a esses pacientes como bronquiectasias e o câncer de pulmão.

## **CONFLITO DE INTERESSE**

Este trabalho nega qualquer conflito de interesse.

## **REFERÊNCIAS**

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) – 2004. *Jornal Brasileiro de pneumologia* Vol. 30, Suplemento 5, novembro de 2004.
2. Antuni JD, Barnes PJ. Evaluation of Individuals at Risk for COPD: Beyond the Scope of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;3(3):653-667. Published 2016 Jun 28.
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Portaria SAS/MS no 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013.
4. Marcos L et al. Classificação da doença pulmonar obstrutiva crônica pela



- radiografia do tórax. Radiol Bras. 2013 Nov/Dez;46(6):327–332.
5. Tsutsumi A, Chubachi S, Irie H, et al. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease patients with robust progression of emphysematous change. Sci Rep. 2021;11(1):9548. Published 2021 May 5.
  6. Machado DC, Camilo GB, Noronha AJ et al . Diagnóstico Radiológico da DPOC. Pulmão RJ 2013;22(2):45-49.
  7. Marcos L, Bichinho GL, Panizzi EA, Storino KKG, Pinto DC. Análise da radiografia de tórax de indivíduos com DPOC e sua correlação com os testes funcionais. Fisioter Mov. 2012 jul/set;25(3):629-37.
  8. Loivos LP. DPOC – definições e conceitos – as bases clínicas. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas 2009;1(1):34-37.
  9. Vimala LR, Gibikote S, Irodi A, Rajan M, Christopher DJ. Correlation of quantitative and qualitative parameters of high-resolution computed tomography with pulmonary function test for diagnosing and assessing the severity of obstructive pulmonary disease. Pol J Radiol. 2019;84:e381-e388. Published 2019 Oct 3.
  10. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. Respirology. 2016 Feb;21(2):224-36.
  11. Hochegger B, Irion KL. A radiografia de tórax e a DPOC. Radiol Bras. 2013 Nov/Dez;46(6):V–VI.
  12. Bruno LP et al. Imagem em DPOC. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas 2009;1(1):38-44.
  13. Capone D et al. Imagem em doença pulmonar obstrutiva crônica. Revista HUPE Volume 12, número 2, Rio de Janeiro, 2013;12(2):54-61.
  14. Escuissato DL. Bases radiológicas das doenças torácicas. Dapi, 2018. Disponível em: <https://dapi.com.br/wp-content/uploads/2018/11/bases-radiologicas-das-doencas-toracicas.pdf>.
  15. Pompe E, Strand M, van Rikxoort EM, et al. Five-year Progression of Emphysema and Air Trapping at CT in Smokers with and Those without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the COPD Gene Study. Radiology. 2020;295(1):218-226.
  16. Kang HS, Bak SH, Oh HY, et al. Computed tomography-based visual assessment of chronic obstructive pulmonary disease: comparison with pulmonary function test and quantitative computed tomography. J Thorac Dis. 2021;13(3):1495-1506.
  17. Lyra RM. A etiologia do pneumotórax espontâneo primário. J Bras Pneumol 2016; 42 (3); 222-226.

# USO CRÔNICO DOS INIBIDORES DE BOMBA DE PROTÓN

## CHRONIC USE OF PROTON PUMP INHIBITORS

*Patrick E. E. Haziot<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>;*

<sup>1</sup> Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
patrickeli94@gmail.com

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
tccmed@unifeso.edu.br

### RESUMO

**Introdução:** O uso de IBP nos Estados Unidos dobrou de 3,9% em 1999 para 7,8% em 2012. Estudos transversais mostram que apenas cerca de 30% dos indivíduos em uso de IBP receberam prescrição com indicação adequada. **Objetivos:** Primário: Avaliar as consequências do uso contínuo por longo prazo do inibidor de bomba de próton. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura existente através das bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. A busca foi realizada nos meses de junho a agosto de 2021. **Discussão:** O uso de inibidores de bomba de prótons é bem tolerado, no entanto o uso a longo prazo de IBP, ou seja, por período superior a 4 ou 8 semanas podem ser associados a diversos efeitos adversos com potenciais de maior gravidade. Diversas pesquisas mostram que o uso de IBP a longo prazo podem provocar nefrite intersticial aguda, propensão a câncer de corpo e fundo gástrico, infecções entéricas, câncer hepático, distúrbio na absorção de cálcio, magnésio e vitamina B12, risco de fraturas, demência, pneumonia, risco de eventos cardiovasculares agudos maiores. Estudos observacionais mostraram uma maior casualidade entre uso de IBP a longo prazo com hipergastrinemia quando comparados a outros citados na literatura. **Conclusão:** Os IBP são altamente eficazes para o tratamento de distúrbios relacionados ao ácido, como doença do refluxo gastroesofágico. O uso indiscriminado do inibidor de bomba de próton causa preocupação. Portanto, devem-se considerar os riscos e benefícios do uso de IBP em longo prazo com cautela.

**Descritores:** “Inibidores de Bomba de Prótons” “Farmacologia”  
“Farmacocinética” “Uso terapêutico” “Efeitos adversos”

### ABSTRACT

**Introduction:** The use of PPIs in the United States doubled from 3.9% in 1999 to 7.8% in 2012. Cross-sectional studies show that only about 30% of individuals using PPIs received a prescription with adequate indication. **Aims:** Primary: To assess the

consequences of long-term continuous use of a proton pump inhibitor. **Methods:** A literature review of the existing literature was carried out using PubMed, Scielo and Google Scholar databases. The search was carried out from June to August 2021. **Discussion:** The use of proton pump inhibitors is well tolerated, however the long-term use of PPIs, ie, for a period longer than 4 or 8 weeks can be associated with several adverse effects with potential of greater severity. Several researches show that the long-term use of PPIs can cause acute interstitial nephritis, propensity to cancer of the body and gastric fundus, enteric infections, liver cancer, disturbance in the absorption of calcium, magnesium and vitamin B12, risk of fractures, dementia, pneumonia, risk of major acute cardiovascular events. Observational studies have shown a greater chance of long-term PPI use with hypergastrinemia when compared to others cited in the literature. **Conclusion:** PPIs are highly effective for the treatment of acid-related disorders such as gastroesophageal reflux disease. The indiscriminate use of the proton pump inhibitor is a cause for concern. Therefore, the long-term risk and benefits of PPI use should be considered with caution.

**Keywords:** *“Proton Pump Inhibitors” “Pharmacology” “Pharmacokinetics” “Therapeutic use” “Adverse effects”*

## INTRODUÇÃO

Os inibidores de bomba de próton (IBP) foram inseridos no mercado em 1989, sendo seu primeiro representante o omeprazol. Em 2015, existiam seis representantes desta classe aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos para comercialização. De forma comparativa com os agentes utilizados anteriormente para distúrbios relacionados a secreção ácida gástrica como antagonista dos receptores da histamina-2, os inibidores de bomba de próton demonstram tolerância consistente, excelente segurança e capacidade de supressão do ácido gástrico sendo capaz de reduzir em até 95% a produção diária de ácido gástrico<sup>1,2,3</sup>.

O uso de IBP nos Estados unidos dobrou de 3,9% em 1999 para 7,8% em 2012<sup>4</sup>. Esses medicamentos constituem a maior classe de drogas vendidas gerando cerca de mais de 13,5 bilhões de dólares em vendas nos Estados Unidos, sendo responsável por mais de 119 milhões de prescrições em 2009<sup>5</sup>. Mais de 10% da população dinamarquesa resgata a prescrição de um IBP anualmente<sup>3</sup>. No entanto, estudos transversais mostram que apenas cerca de 30% dos indivíduos em uso de IBP receberam prescrição com indicação adequada, já um estudo transversal observacional alemão cerca de 54%

tinham indicação inadequada. As taxas de iniciação de IBP inadequada em hospitais varia de 40 a 81%<sup>6,7</sup>.

O inibidor de bomba de próton atua inibindo de forma irreversível a H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase gástrica nas células parietais e por consequência reduz a secreção do ácido. No entanto, a indução da hipoacidez gástrica pode causar danos direto ou indiretamente<sup>8</sup>. Esses fármacos representam a primeira escolha para tratamento de esofagite, doença do refluxo não erosiva, úlcera péptica, prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por anti-inflamatórios não esteroides (AINE), síndrome de Zollinger-Ellison e dispepsia funcional além de ser utilizado combinado com antibiótico na terapia de erradicação do *Helicobacter pylori*<sup>2</sup>. Os fármacos em questão geralmente são bem tolerados, especialmente a curto prazo. No entanto, apresenta potenciais efeitos adversos graves na terapia a longo prazo a qual inclui hipergastrinemia, demência, risco de fratura, deficiência de vitamina B12<sup>3</sup>.

Como são amplamente utilizados e tomados por longo período, faz se necessário o conhecimento sobre os efeitos adversos do uso de IBP a longo prazo, a fim de orientar a prescrição médica por menor período com a menor dose eficaz.

## OBJETIVOS

**Primário:** Avaliar as consequências do uso contínuo por longo prazo do inibidor de bomba de próton.

**Secundário:** Apresentar a farmacocinética e farmacodinâmica dos inibidores de bomba de próton.

## MÉTODOS

Foi realizado uma revisão bibliográfica da literatura existente através das bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. A busca foi realizada nos meses de junho a agosto de 2021.

Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: *“Proton Pump Inhibitors” “Pharmacology” “Pharmacokinetics” “Therapeutic use” “Adverse effects”*.

Definiu-se os critérios de inclusão artigos científicos em texto completo gratuito, especialmente revisão sistemática e meta-análises nos idiomas inglês e português publicados no período entre 2009 e 2021. Os critérios de exclusão foram artigos que não respondiam os objetivos em questão e não foi publicado no período estabelecido. A

busca resultou em um total de 266 artigos dos quais foram selecionados 15 artigos.

## DISCUSSÃO

Os inibidores de bomba de próton são derivados de benzimidazol. O exemplo prototípico dessa estrutura, o omeprazol, foi o primeiro inibidor de próton clinicamente útil. No entanto, existem outros medicamentos que foram introduzidos a qual incluem lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e os compostos estereoisoméricos esomeprazol e dexlansoprazol<sup>2</sup>.

Os inibidores de bomba de próton apresentam propriedades farmacológicas semelhantes. A meia vida sérica dos medicamentos de liberação única são de 1 a 2 horas. Quando o fármaco é absorvido, eles transitam no sangue para as células parietais gástricas ativadas onde concentra os canalículos secretores ácidos. As células parietais têm receptores para acetilcolina, histamina e gastrina para estimular secreção de ácido. Com a clivagem do fármaco, as moléculas liberadas ligam nas bombas de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase que são responsáveis pelo transporte de íons de hidrogênio para lúmen gástrico e a inibem de forma seletiva e irreversível. Essa ligação covalente permite inibição prolongada da secreção de ácido mesmo com a concentração do fármaco em decrescente. A duração da atividade inibitória é afetada pelo turn-over da bomba e pela perda dos IBP ligados, sendo assim em 24 a 48 horas as bombas começam a ser substituídas<sup>2,6,9,10</sup>.

Para atuação adequada dos inibidores de prótons, é necessário que os canalículos de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase se encontram na sua forma ativada. A ativação desta bomba se dá em resposta a refeições. Nem todas as células parietais são ativadas com uma refeição e apenas cerca de dois terços das bombas de prótons são inibidas com uma única dose. Portanto, para ser observado a eficácia no tratamento dos inibidores de bomba de prótons é necessário que a dosagem seja pré-prandial, idealmente em jejum e seja feito um tratamento por longo prazo<sup>2,6,9,10</sup>.

A inibição de ácido por IBP diminuem os níveis de ácido gástrico e interrompem o mecanismo de feedback, o que provoca aumento da liberação de gastrina. Os IBP são degradados pelos citocromos P450 hepáticos, sendo omeprazol pelo CYP2C19. A maioria dos IBP são excretados pela via renal. A dosagem diária permite um efeito anti-secretor crescente por 5 dias, nos dias seguintes se atinge um platô estável com o uso regular<sup>2,6,9,10</sup>.

A doença do refluxo gastroesofágico é uma patologia a qual a American College

of Physicians, American College of Gastroenterology e American Society for Gastrointestinal Endoscopy recomendam a utilização de inibidores de bomba de prótons como terapia empírica, caso não haja indicação clínica para endoscopia digestiva alta de forma imediata. Assim como a doença do refluxo gastroesofágico existem outros distúrbios relacionados ao ácido<sup>1,2</sup>.

A prescrição de IBP deve ter como objetivo evitar uso desnecessário a longo prazo e usar menor dose efetiva de IBP. No entanto, existem indicações para o uso de IBP a longo prazo<sup>2</sup> (**Quadro 1**). No entanto, não há evidência de eficácia em tratamento e prevenção secundária de sangramento digestivo alto e na prevenção primária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse<sup>1</sup>.

**Quadro 1:** Indicações para uso de IBP a longo prazo

Pacientes com esôfago de Barrett
Esofagite grave (grau C ou D)
História de úlcera gastrointestinal
Úlceras induzidas por anti-inflamatórios não esteroidais
Síndrome Zollinger-Ellison
Doença do refluxo gastresofágico

Fonte: Hoeffler<sup>1</sup>, Helgadottir<sup>6</sup>

Alshamsi et al realizou uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre o uso de IBP e antagonista de histamina para profilaxia de úlcera de estresse em adultos criticamente enfermos para sangramento gastrointestinal<sup>11</sup>. Este estudo teve como resultado com evidência de qualidade moderada que o uso de IBP foi associado a menor risco de sangramento gastrointestinal clinicamente importante em comparação com antagonista do receptor de histamina 2. No entanto, o estudo mostra que a principal preocupação associada ao uso de IBP na UTI é o risco de infecção, especialmente pneumonia e *C.difficile*<sup>11</sup>.

O uso de inibidores de bomba de prótons é bem tolerado, e quando surgem efeitos adversos na maioria das vezes são moderados e passageiros. O uso com menos de 2 semanas de duração foi associado a cefaleia, erupção cutânea, tontura e sintomas gastrointestinal, sem preocupação com efeitos colaterais graves<sup>1,3,4</sup>. Entretanto, o uso a longo prazo de IBP, ou seja, por período superior a 4 ou 8 semanas podem ser associados a diversos efeitos adversos com potenciais de maior gravidade<sup>3,4,12</sup> (**Quadro 2**).

Quadro 2: Resumo dos efeitos adversos

Categoria dos efeitos adversos	Efeitos adversos associados ao uso de IBP a longo prazo
Infecções devido à hipocloridria	Infecção por <i>Clostridium difficile</i> Infecções entéricas Peritonite bacteriana espontânea Doenças hepáticas Pneumonia adquirida na comunidade
Absorção prejudicada de nutrientes devido à hipocloridria	Fraturas ósseas Deficiência de vitamina B12 Hipomagnesemia Falta de ferro
Hipergastrinemia induzida	Hiperplasia/metaplasia gástrica Hipersecreção de ácido de rebote Doença renal e lesão renal aguda
Outros	Demência Miopatia Lúpus eritemoso cutâneo subagudo

Fonte: Hastrup<sup>3</sup> e Yibrim<sup>4</sup>

Vale ressaltar que a hipergastrinemia promove uma hipertrofia das células no estômago o que provoca a hipersecreção ácida de rebote o que leva ao aumento da produção de ácido mesmo após descontinuar o uso de IBP. A hipersecreção ácida de rebote com sintomas em indivíduos previamente assintomáticos podem surgir em apenas 4-8 semanas de tratamento com IBP, algo que contribui para o uso prolongado de IBP<sup>6,12</sup>.

Em longo prazo a elevação da gastrina tem um efeito cancerígeno gástrico. O tratamento com IBP induz hiperplasia das células e pode provocar formação de pólipos gástrico<sup>6</sup>. Ademais, o IBP em decorrência da diminuição do ambiente ácido no estômago facilita colonização pelo *Helicobacter pylori*<sup>4</sup>.

Thomson et al relata que em seu estudo de indivíduos que não são colonizados com *H.pylori*, não tem piora da gastrite pré-existente com o uso de IBP<sup>13</sup>. Em contraste, nos casos de pessoas colonizadas pelo *H.pylori*, o uso de IBP pode estar associado a gastrite antral ou corporal aguda ou crônica, atrofia e metaplasia e câncer gástrico<sup>13</sup>.

Antes do surgimento dos IBP, foi mostrado que a hipoacidez e hipergastrinemia gástrica em pacientes com gastrite atrófica crônica tem risco aumentado de neoplasia



gástrica. Experimentos feito em ratos com dose de 400  $\mu\text{mol/kg/dia}$  foram suficientes para inibir a secreção de ácido gástrico e causar hipergastrinemia e por consequência desenvolvimento de tumores de células semelhantes à enterocromafina no corpo gástrico<sup>8</sup>.

Estudos mostram que o usuário de longo prazo de IBP tem maior risco de malignidades gástricas, especialmente no corpo e fundo gástrico. No entanto, uma revisão realizada em 2018 mostra que os resultados são controversos e que precisam de maior investigação<sup>3,13</sup>.

Em 1992 foi relatado que o uso de IBP poderia causar nefrite intersticial aguda (NIA), sendo independente da dose, latência, tempo de recuperação, idade ou sexo e que geralmente se apresenta em 10 semanas, mas pode se desenvolver até nove meses após início do tratamento. A NIA se apresenta com sintomas inespecíficos como mal-estar, fadiga, fraqueza, artralgias, mialgias, febre e erupção cutânea além de um quadro de eosinofilia e leucocitúria estéril, hematúria e eosinofilúria.

O mecanismo relacionado a nefrite intersticial aguda e o uso de IBP ainda é desconhecido. Foi postulado que além de inibir bomba de prótons gástrica, o IBP também inibiria bomba de prótons tubular renal. Cerca de mais da metade dos pacientes que desenvolveram nefrite intersticial aguda não se recuperaram de forma plena a qual sugere que a doença renal crônica causada por IBP pode ser devido à progressão da nefrite aguda. No entanto, estudos mostraram que pacientes com diagnóstico de doença renal crônica podem ter progressão da doença mais rápido com uso de IBP. Portanto, os diversos estudiosos recomendam monitoramento anual da taxa de filtração glomerular<sup>4,8,9</sup>.

O uso de IBP a longo prazo pode influenciar na magnitude da cirrose, aumentando o risco de desenvolver encefalopatia hepática e sua gravidade. Além disso, foi associado a risco de peritonite bacteriana espontânea e câncer de fígado em pacientes cirróticos. Essa associação foi confirmada em duas meta-análises. Postula-se que a hipoacidez gástrica provocado pelo IBP induz crescimento excessivo de bactérias no intestino. O supercrescimento bacteriano resulta no aumento das concentrações venosas portal de diversas substâncias nocivas o que aumenta risco de câncer de fígado em usuários de IBP<sup>4,8</sup>.

O uso de IBP em dose elevada pode afetar a absorção de cálcio, magnésio e vitamina B12 por facilitar a assimilação dos ácidos e ionização de formas menos solúveis

de cálcio dietético e a liberação do alimento ligado a vitamina B12. É sabido que para absorção dietética de vitamina B12 dos alimentos é necessário a secreção de ácido gástrico<sup>2,5,8</sup>. Dessa forma, preconiza verificar níveis de magnésio periodicamente nos pacientes em tratamento prolongado com IBP ou que tomam medicamentos como digoxina ou drogas que causam hipomagnesemia<sup>5</sup>.

Em relação ao efeito de longo prazo de IBP na absorção de ferro existem poucos estudos e os resultados são controversos, no entanto, diversas condições clínicas associadas a acloridria e hipocloridria podem provocar diminuição da absorção de ferro e/ou anemia por deficiência de ferro<sup>5</sup>. Além disso, os IBP podem provocar nefrite intersticial aguda e a possibilidade de deficiência de vitamina B12 com uso diário crônico de IBP, ou seja, por mais de 3 anos<sup>2</sup>. Entretanto, uma revisão realizada em 2018 afirma que não há evidência de que o usuário de IBP de longo prazo tem que aumentar a ingestão de magnésio, ferro ou cálcio e nem que estes têm que ser rastreados para níveis séricos de micronutrientes, creatinina ou densitometria óssea<sup>3</sup>.

O risco de fratura em pacientes que fazem uso de inibidores de bomba de próton a longo prazo tem sido relatado em diversos estudos observacionais, sendo dependente de tempo e dose e influenciadas por fatores de risco como osteoporose<sup>4,8</sup>. Um estudo realizado no Reino Unido em 2006 relatou risco de fratura de quadril nos pacientes em uso prolongado de inibidores de bomba de próton<sup>2</sup>. Duas meta-análises mostraram risco aumentado de fratura de quadril, em qualquer local e coluna em pacientes com uso prolongado de IBP, principalmente em mulheres mais velhas<sup>8</sup>. Em modelos animais foi mostrado que a hipoacidez gástrica afeta negativamente os metabolismos ósseo (má absorção de cálcio), no entanto dados recentes de ensaio randomizado não mostram relação do uso de IBP com risco de fratura<sup>8</sup>.

Postula-se que o mecanismo de fratura com uso de IBP seja resultante de uma hiperplasia da paratireoide induzida por gastrina e inibição da reabsorção óssea pelo bloqueio de H<sup>+</sup> local/K<sup>+</sup> ATPase<sup>4</sup>. Portanto, em 2010 foi incluído nos rótulos dos fabricantes de IBP o risco de fraturas do quadril, pulso e coluna quando usados mais de uma vez ao dia ou por período maior que um ano<sup>2</sup>.

Em dois estudos epidemiológicos foram relatados que os usuários de inibidores de bomba de próton têm maior risco de demência. Ahn et al. realizaram um estudo de base populacional a qual investigou associação entre ingestão de IBP e o envelhecimento do cérebro, no entanto, os resultados não mostraram divergências na idade estimada do

cérebro em pacientes em uso de IBP e os que não usavam IBP<sup>14</sup>.

Experimentos com camundongos mostraram que o inibidor de próton promoveu acúmulo de substâncias beta amiloides no sistema nervoso central<sup>7,8</sup>. Outra hipótese inclui a deficiência de magnésio e vitamina B12 causado pelo uso crônico de IBP<sup>4,8</sup>. Somado a estudos epidemiológicos, alguns estudos pré-clínicos apoiaram uma relação causal entre ambos<sup>8</sup>. Entretanto, os dados ainda são conflitantes<sup>4</sup>.

O uso de IBP tem sido associado ao aumento do risco de infecção por *Clostridium difficile*. A secreção de ácidos pelas células parietais é uma barreira imunológica no trato gastrointestinal, sendo assim a hipocloridria aumenta o risco de colonização bacteriana e alteração da flora intestinal, tornando o meio suscetível a infecção<sup>4</sup>. Uma meta-análise de 42 estudos observacionais associou o uso de IBP com risco de infecção por *clostridium difficile*<sup>2</sup>.

Uma meta-análise com oito estudos observacionais sugeriu risco de desenvolver pneumonia adquirida na comunidade nos pacientes que fazem uso de IBP, especialmente nos primeiros sete dias de tratamento<sup>2</sup>. A hipocloridria induzida por IBP aumenta a microaspiração do conteúdo gástrico que por consequente aumenta a colonização pulmonar e a incidência de pneumonia. Ademais, foi mostrado um risco aumento de COVID-19 em pacientes que fazem uso de IBP visto que eles são facilmente destruídos por um pH gástrico ácido e há presença de receptores para COVID-19 (ACE-2) no trato gastrointestinal<sup>4</sup>.

Em decorrência da metabolização dos IBP no citocromo P450 pode-se observar interações medicamentosas, em especial com clopidogrel. Foram observados in vitro que a administração de omeprazol diminuiu o efeito do clopidogrel na inibição das plaquetas. Sendo assim, na prática recomenda evitar omeprazol em pacientes em uso de clopidogrel e dar preferência ao lansoprazol, pantoprazol ou dexlansoprazol<sup>2,6</sup>.

O IBP em altas doses ou a longo prazo pode estar associado ao um maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares agudos maiores, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. O IBP pode reduzir os níveis de óxido nítrico endotelial e aumentar cromogranina A (marcador de tumor neuroendócrino e de doença cardiovascular) sendo desadaptativo em longo prazo<sup>4</sup>.

Os inibidores de bomba de próton apresentam efeito terapêutico de gastroproteção, antioxidante, anti-inflamatório, antinecrótico e antiapoptótico. Entretanto, existem ensaios de genotoxicidade a qual demonstraram que os inibidores de bomba de

prótons podem induzir danos cromossômicos. Os estudos sugerem que o omeprazol não induz carcinogênese, mas amplifica os efeitos de carcinógenos ambientais<sup>15</sup>.

Estudos observacionais mostraram uma maior casualidade entre uso de IBP a longo prazo com hipergastrinemia quando comparados a outros citados na literatura. Essa relação foi apoiada pelo fato de que o único efeito colateral demonstrado em estudos randomizados e controlados cegos é a hipergastrinemia e a ocorrência de sintomas relacionados ao ácido em indivíduos previamente assintomáticos quando o IBP é retirado<sup>3</sup>.

Diversos efeitos colaterais citados neste trabalho são raros em contraste com o uso generalizado de IBP no mundo. Isto pode ser explicado pela variação individual na inibição do ácido gástrico<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

Os IBP são altamente eficazes para o tratamento de distúrbios relacionados ao ácido, como doença do refluxo gastroesofágico. Essa classe atua inibindo de forma irreversível a H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase gástrica nas células parietais. Essa inibição gera redução na secreção do ácido no estômago. Em virtude do mecanismo de ação, o inibidor de bomba de próton atua em canalículos ativados nas células parietais e da sua meia vida curta, por isso, deve ser administrado no período pré-prandial.

Os inibidores de próton a longo prazo são indicados em caso de esôfago de Barrett, esofagite grave (grau C ou D), síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras induzidas por anti-inflamatórios não esteroidais.

Essa classe de medicamento é relativamente segura, porém, quando utilizados a longo prazo podem causar efeitos adversos potencialmente grave. O inibidor de bomba de próton gera um estado de hipergastrinemia e hipocloridria que pode resultar em propensão para câncer gástrico, infecções entéricas, distúrbios de absorção de nutrientes, demências. Ademais, em decorrência da metabolização hepática pelo citocromo P450 existe o risco de interação medicamentosa, especialmente com clopidogrel.

O uso indiscriminado do inibidor de bomba de próton causa preocupação. Portanto, devem-se considerar os riscos e benefícios do uso de IBP em longo prazo com cautela, principalmente em pacientes jovens. A indicação adequada no uso de IBP pode diminuir a incidência de efeitos colaterais graves.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoefler R, Leite BF. Segurança do uso contínuo de inibidores de bomba de prótons. *Farmacoterapêutica*. 2009;14(1-2):1-3.
2. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37.
3. Haastrup PF, Thompson W, Sondergaard J, Jarbol DE. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018;123(2):114-121.
4. Yibirin M et al. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021;13(1):12759.
5. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):448-457.
6. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21): 5469.
7. Ortiz-Guerrero G et al. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast*. 2018;21.
8. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5203.
9. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2018;40(3):301-306
10. Lima APV, Filho MAN. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2014;5(3):45-9.
11. Alshamsi F et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2016;20(1):120.
12. Haastrup PF et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1).
13. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2010;16(19):2323-30.
14. Ahn N et al. Lack of association between proton pump inhibitor use and brain aging: a cross-sectional study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(7):1039-1048.
15. Paz MFCJ et al. Pharmacological Effects and Toxicogenetic Impacts of Omeprazole: Genomic Instability and Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2020.

# A EFICÁCIA DA SUBSTITUIÇÃO DA VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER

## THE EFFECTIVENESS OF TRANSCATETER AORTIC VALVE REPLACEMENT

---

*Matheus S. Provenzano<sup>1</sup>; Leandro de O. Costa<sup>2</sup>*

---

Aluno do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO<sup>1</sup>; [Matheus.provenzano@live.com](mailto:Matheus.provenzano@live.com); Professor de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** a estenose aórtica (EA) é definida por um estreitamento da abertura da válvula aórtica que bloqueia o fluxo de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta. A principal causa é a calcificação degenerativa, muito prevalente em idosos. É responsável por uma vasta repercussão clínica, tal como dispneia, síncope, angina e pode evoluir para uma insuficiência cardíaca congestiva irreversível, ou seja, condições extremamente limitantes para o paciente. A substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR) é o procedimento padrão para a correção da EA, porém, há alguns anos, surgiu uma nova técnica, a substituição da válvula aórtica transcaterter (TAVI). Este procedimento foi considerado para pacientes não eleitos para troca cirúrgica da valva aórtica. **Objetivos:** Avaliar riscos e benefícios com o uso da TAVR no tratamento da estenose aórtica em pacientes com alto risco cirúrgico. **Métodos:** trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura. Foi realizada uma pesquisa eletrônica nas bases de dados SCIELO, PUBMED e CUREUS e foram utilizadas 17 fontes em decorrência de maior relevância. **Resultados:** a TAVI é um procedimento de implante da válvula aortica menos invasivo, sendo a recomendada para pacientes que não são eleitos para a SAVR. A preocupação quanto a sua utilização é em relação à abordagem, uso dos dispositivos e complicações. **Conclusão:** através dessa revisão foi possível concluir que o uso da TAVI é recomendado em pacientes que possuem estenose aórtica com alto risco cirúrgico. Com a evolução constante do procedimento, esta demonstra-se ser segura para os pacientes alvos deste trabalho.

**Descritores:** Estenose da valva aórtica / substituição de valva aortica transcaterter / Implante de Prótese de Valva Cardíaca

### ABSTRACT

**Introduction:** aortic stenosis (AS) is defined by a narrowing of the aortic valve opening that blocks blood flow from the left ventricle to the aorta. The main cause is



degenerative calcification, which is very prevalent in the elderly. It is responsible for a wide clinical repercussion, such as dyspnea, syncope, angina and can progress to irreversible congestive heart failure, that is, extremely limiting conditions for the patient. Surgical aortic valve replacement (SAVR) is the standard procedure for the correction of AS, but a new technique emerged a few years ago, transcatheter aortic valve replacement (TAVI). This procedure was considered for patients not eligible for surgical aortic valve replacement. **Objectives:** To evaluate the risks and benefits of using TAVR in the treatment of aortic stenosis in patients at high surgical risk. **Methods:** this is a literature review study. An electronic search was carried out in the SCIELO, PUBMED and CUREUS databases and 17 sources were used due to their greater relevance. **Results:** TAVI is a less invasive aortic valve implant procedure and is recommended for patients who are not eligible for SAVR. The concern regarding its use is in relation to the approach, use of devices and complications. **Conclusion:** through this review it was possible to conclude that the use of TAVI is recommended in patients who have aortic stenosis with high surgical risk. With the constant evolution of the procedure, it proves to be safe for the target patients of this work.

**Keywords:** *Aortic valve stenosis / transcatheter aortic valve replacement / Heart Valve Prosthesis Implantation*

## INTRODUÇÃO

A estenose da valva aórtica pode ser uma enfermidade extremamente limitante e grave, por limitar o fluxo sanguíneo para fora do coração, essa condição pode levar a disfunção cardíaca. As causas mais comuns são disfunção degenerativa, febre reumática, pessoas que apresentam alguma alteração congênita da válvula aórtica, por exemplo, alteração nos folhetos valvares e EA com etiopatogenia aterosclerótica. A semelhança entre elas é a necessidade da troca valvar para correção.<sup>1</sup>

Por ser uma condição assintomática por um breve período de tempo, após o início dos sintomas, a EA apresenta alta taxa de mortalidade se não for elaborado um tratamento adequado. Para tomar tal conduta, é necessário que haja uma interação da equipe médica, para que sejam avaliados todos os pontos do tratamento, tanto do procedimento quanto aspectos próprios de cada paciente.<sup>2-13</sup>

O padrão-ouro para a correção da EA ainda segue sendo a substituição cirúrgica da válvula. Embora a troca cirúrgica seja efetiva na melhora do quadro, vários grupos de pacientes não suportariam tal procedimento, seja por conta da idade ou disfunções com



risco para complicações operatórias ou até mesmo morte. Em virtude disto, procedimentos menos invasivos foram elaborados e estão em constante evolução para serem utilizados em pacientes que não tolerem a via cirúrgica, por possuir alto risco cirúrgico, ou que não queiram realizar. Um destes procedimentos é o implante transcaterter da válvula aórtica (TAVI), através deste, é possível implantar uma válvula artificial bioprotética, através de um cateter que, na maioria dos casos, é inserido por meio da artéria femoral, sobre a válvula com mau funcionamento. Para pacientes que optem por não realizar ambos os procedimentos, a terapia medica e a valvoplastia aórtica são as opções restantes. No entanto, são ineficazes em longo prazo, proporcionando apenas melhora sintomática e por período de tempo breve, por isso, foi descartado do foco dessa revisão.<sup>1-2</sup>

Decidir qual terapia a ser utilizada é uma discussão muito ampla e envolve diversos fatores, por exemplo, complicações pós-operatórios em ambas as técnicas, como acidente vascular encefálico, injúria renal aguda, regurgitação aórtica e complicações vasculares. Além disso, deve ser levado em conta o custo-efetividade e avaliações de risco cirúrgico, que em quase totalidade dos casos, era avaliado pelo escore de risco EuroSCORE ou STS. Por isso, a estratégia para uma conduta ideal deve ser planejada antes da escolha entre o implante transcaterter da válvula aórtica (TAVI) e substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR).<sup>5</sup>

## OBJETIVOS

**Primário:** O presente estudo tem por objetivo analisar a segurança do uso da TAVI no tratamento da estenose aórtica grave em pacientes de alto risco cirúrgico.

**Secundários:** Avaliar os riscos e benefícios do uso da TAVI comparado à SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo com delineamento de pesquisa não experimental, descritivo, do tipo revisão de literatura. Foi realizada uma pesquisa eletrônica nas bases de dados SCIELO, PUBMED e CUREUS, sendo utilizado descritores definidos pelos descritores em Ciências da Saúde – DeCS: “Estenose da valva aórtica, substituição de valva aórtica transcaterter, Implante de Prótese de Valva Cardíaca”, procurando artigos atualizados, entre o período de 2011 a 2021, disponíveis em sua versão completa e que apresentavam como tema principal, ou secundário, o uso da TAVR no tratamento da

estenose aórtica. Foram selecionadas, inicialmente, 20 fontes como referências bibliográficas, de idioma inglês e português, sendo então, após análise qualitativa de cada uma dessas fontes, utilizadas apenas 17 em decorrência de maior relevância para o assunto redigido nesta revisão.

## RESULTADOS

A válvula aórtica é unilateral e está situada entre a aorta, principal vaso arterial do organismo e é responsável pelo fluxo sanguíneo do coração para o corpo, e o sistema ventricular esquerdo. De modo geral, essa válvula apresenta três folhetos. Em pessoas saudáveis, durante a contração cardíaca, estes folhetos se abrem para permitirem o bombeamento sanguíneo e se fecham no relaxamento, impedindo o refluxo de sangue. Entretanto, esta válvula pode ser acometida por duas condições patológicas principais, que são: estenose da válvula aórtica, que vai ocorrer se por acaso, os folhetos não se abrirem por completo, havendo um estreitamento e dificultando o fluxo sanguíneo em direção à aorta; e a insuficiência da válvula aórtica, que é a situação inversa, a qual a válvula apresenta fechamento incompleto e o sangue retorna para o coração após ser ejetado. Nas duas condições supracitadas, o coração trabalha com intuito compensatório e, em longo prazo, instala-se a insuficiência cardíaca de característica irreversível e extremamente limitante.<sup>1</sup>

A estenose aórtica é uma valvulopatia muito frequente e potencialmente grave que acomete a bomba cardíaca por obstruir o fluxo sanguíneo ejetado do coração. A principal causa desta comorbidade é a calcificação degenerativa, a qual se tem depósitos de cálcio sobre os folhetos valvares, levando a um adensamento destes, desta forma, atingindo, com maior frequência, idosos com mais de 65 anos. Além dessas, possuem maior risco de desenvolvimento de estenose aórtica, o paciente com febre reumática e defeitos congênitos do folheto. A estenose degenerativa tem um curso lento e está relacionada a uma variedade de manifestações clínicas, como distúrbios cardíacos elétricos, síncope, angina, insuficiência cardíaca e morte súbita. Sobre orientação do documento norte-americano relacionado à doença valvar, a estenose aórtica grave pode ser definida da seguinte forma: débito sistólico normal com diminuição da área valvular aórtica  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  ou gradiente médio ventricular esquerdo/aorta  $\geq 40 \text{ mmHg}$  ou velocidade de pico de ejeção aórtica  $\geq 4 \text{ m/s}$ .<sup>1-16</sup>

Na ausência de um tratamento adequado para troca valvar, a estenose aórtica pode evoluir para condições extremamente limitante e incapacitante e está associada à

alta taxa de mortalidade se não tratada de maneira correta. Desta forma, se faz necessário à substituição valvar, seja ela por substituição cirúrgica da válvula aortica (SAVR) ou implante transcater da válvula aortica (TAVI) e para pacientes que não são candidatos a SAVR ou não tenham interesse em realizar tais condutas, as únicas opções restantes são a terapia médica e a valvoplastia aortica por balão (VAB), porém, são ineficazes a longo prazo, tendo sua importância apenas como alívio sintomático do paciente.<sup>1-2</sup>

A substituição cirúrgica da válvula aortica (SAVR) é o padrão-ouro para tratamento da estenose aortica. É uma terapia extremamente invasiva, com esternotomia e uso de derivação cardiopulmonar e após os procedimentos iniciais, a válvula afetada é retirada e substituída por uma nova válvula. Para os pacientes que, corretamente selecionados, os benefícios da SAVR são maiores que os danos, que na maioria dos artigos revisados, o maior risco de sangramento foi a complicação mais, frequentemente, relacionada à conduta cirúrgica.<sup>1</sup>

Em virtude de a SAVR ser muito invasiva, diversos pacientes são vetados do procedimento. Com isso, surgiu a necessidade de buscar medidas menos invasivas para realizar a substituição valvar, como a TAVI. O procedimento envolve o implante de uma nova válvula bioprotética através de um cateter e, em sua maioria, por conta do número maior de sucesso no procedimento, benefícios e diminuição das complicações, é acessada a via femoral (arterial). Se esta via não poder ser abordada, seja por diâmetros incompatíveis em relação ao cateter ou danificação de trajeto, outras artérias podem servir para acesso, como a artéria subclávia, artéria carótida comum ou aorta. Além disso, pode ser realizado um acesso transapical, com a TAVI realizada através de uma incisão no tórax e a nova válvula inserida diretamente pelo ventrículo esquerdo.<sup>1</sup>

Desde a sua introdução no mercado, em 2002, relatada por Cribier et al, a TAVI está em constante evolução. O refinamento da experiência na técnica associado a melhoras tecnológicas dos procedimentos e desenvolvimento inovadores das válvulas protéticas, o implante transcater tem se tornando um meio alternativo para os pacientes com estenose aortica grave e que não são eleitos para a SAVR. Inicialmente, a TAVI era realizada por corte cirúrgico e, atualmente, por meio do aperfeiçoamento do procedimento e com melhoras na triagem dos pacientes, a via percutânea tornou-se mais simplificada e com isso, a mais utilizada. Entretanto, os dispositivos devem passar por uma seleção adequada e a técnica de punção deve ser minuciosa, para evitar

complicações relacionadas a via de acesso.<sup>9-11</sup>

De modo geral, a TAVI é realizada em uma sala híbrida, com equipamentos avançados e que possa acomodar a equipe necessária para o procedimento. Com a intenção de melhoria nos resultados, a TAVI requer um cirurgião cardíaco, um cardiologista intervencionista, um anestesiológico especializado em área cardíaca e com atuação no campo da ecocardiografia. Geralmente, o procedimento é realizado sob anestesia geral ou, eventualmente, sob sedação e anestesia local. Esta técnica pode se tornar inviabilizada devido à doença arterial coronariana associada, a qual a utilização da técnica cirúrgica revela melhores resultados, anatomia dos vasos periféricos, que se diferenciam de acordo com o tipo de paciente e o calibre da raiz da aorta. A técnica apresenta contraindicações específicas que vão variar de acordo com a abordagem, dispositivo utilizado e o centro onde foi realizado o procedimento.<sup>1-5</sup>

Existem dois tipos de dispositivos valvares aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América: o sistema Edwards Sapien e o Sistema Corevalve®Revalving. A valva aórtica Edwards Sapien é do tipo expansível via balão, fixada em um arcabouço de aço inoxidável e de caráter tripla. Foram fabricadas variações, como a Edwards Sapien XT e Edwards Sapien 3, com diferença de tamanhos disponíveis em 20 mm, 23 mm, 26 mm e 29 mm. A valva CoreValve®Revalving é autoexpansível, formada por uma estrutura de nitinol e envolve um tecido pericárdico porcino trilífto. Como diferença da valva Edwards Sapien, este tipo apresenta tamanhos 23, 26, 29 e 31 mm, e o Corevalve mais recentemente fabricado, é a única reposicionável e possível de ser recapturada, atualmente, disponível no mercado.<sup>17</sup>

O uso da TAVI eleva, potencialmente, o risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos e, paradoxalmente, hemorrágicos concomitantes tanto durante o procedimento quanto pós-procedimento. Apesar dos resultados se mostrarem benéficos, o risco de complicações ainda se mantém elevado nesses candidatos, principalmente, se relacionados à presença de distúrbios de condução, como a fibrilação atrial e outras arritmias.<sup>6</sup>

As maiores complicações relacionadas ao TAVI são: regurgitação aórtica paravalvar, nessa situação, o sangue ejetado em direção à aorta sofre refluxo e vazamento pela válvula proteica inserida; danos às demais válvulas cardíacas, principalmente a mitral; lesão da artéria usada para o acesso transcateter; distúrbios elétricos; derrame pericárdico e complicações vasculares. Em virtude disto, os

dispositivos e o método de aplicação estão sofrendo uma série de aprimoramentos nos últimos anos, assim como o método de seleção dos pacientes, com intuito de reduzir as complicações pós-procedimento.<sup>1</sup>

De modo geral, para os pacientes submetidos à substituição cirúrgica, o risco de vida analisado com maior frequência foi hemorragia, sendo necessário, por muitas vezes, transfusão de sangue. Digno de nota, a taxa de óbito por todas as causas, origem cardiovascular ou acidente vascular encefálico, apesar de uma pequena diferença comparando os grupos TAVI e SAVR, estas foram maiores para o grupo de substituição cirúrgica.<sup>3</sup>

A utilização da pontuação STS (Sociedade dos cirurgiões Torácicos) e o Sistema Europeu de Avaliação de Risco Operativo Cardíaco II (EuroSCORE II) foram os mais utilizados para definir pacientes com alto risco cirúrgico e preferência para o procedimento TAVI. (artigo 10). O STS contém como critérios cerca de 40 parâmetros clínicos, enquanto o EuroSCORE II é composto apenas por 18. Apesar disso, estes apresentam falhas para diferenciar se o paciente apresenta risco cirúrgico elevado ou se o procedimento pode se tornar improdutivo. Além disso, não incluem diversas condições que poderiam levar a resultados negativos, como doença pulmonar crônica, cirrose, hipertensão pulmonar, histórico prévio de cirurgia cardíaca, aorta em porcelana, histórico de tromboembolismo pulmonar de repetição ou fatores de risco para tal, insuficiência ventricular direita, contra-indicação para cirurgia de toracotomia ou fragilidades.<sup>12-17</sup>

Entre outras fragilidades desses métodos de definição do risco cirúrgico, podem ser encontradas, como características únicas de cada paciente, por exemplo, tamanho do anel aórtico, tamanho dos vasos ileofemorais, e tortuosidades vasculares. Um estudo demográfico realizado em Cingapura, determinou características exclusivas dos pacientes asiáticos que sofrem com estenose aórtica grave. Os vasos ileofemorais, o anel aórtico e a cavidade ventricular esquerda são menores nesses pacientes, em virtude, do menor porte físico e, com isso, ocasionando dificuldades do procedimento TAVI nessa população, a qual pelo uso do STS ou EuroSCORE poderiam ser considerados erroneamente quanto ao risco cirúrgico.<sup>7</sup>

Diversos estudos demonstram uma taxa aumentada de complicações e mortalidade em mulheres após cirurgia de troca valvar, elas representam mais de 50% dos pacientes submetidos a TAVI e, em virtude da maior expectativa de vida nesse gênero, essa porcentagem tende a aumentar futuramente. Assim como também foi

observado o sexo feminino como um prenunciador de prognóstico negativo para a cirurgia, provavelmente por conta de características anatômicas únicas, como calibre reduzido do acesso femoral e menor superfície corporal devido a função hormonal feminina. Portanto, o uso apenas destes escores de risco cirúrgico podem superestimar os riscos da TAVI em pacientes do gênero feminino, sendo necessária uma avaliação clínica criteriosa e voltada para o paciente. É notória a necessidade de um consenso sobre as medidas de fragilidades em situações que a TAVI seja a conduta de escolha, deste modo, adicionando aos escores de riscos utilizados um valor prognóstico mais confiável.<sup>8-15</sup>

Entretanto, ainda que existam falhas, estes métodos de avaliação de risco cirúrgico foram amplamente utilizados. Em virtude de um escore altamente confiável, o STS tem sido mais utilizado tanto na prática clínica quanto nos ensaios de destaque para avaliação individualizada. Com o embasamento da política de comissionamento clínico do National Health Service, é aconselhado que os pacientes sejam avaliados por uma equipe multidisciplinar, envolvendo dois cirurgiões e dois cardiologistas intervencionistas, levando-se em conta riscos e benefícios e, posteriormente, escolha da troca valvar cirúrgica ou TAVI. O candidato de alto risco cirúrgico usual possuirá uma pontuação STS >10 e um EuroScore > 20.<sup>5</sup>

A despeito destas limitações, atualmente, a TAVI está passando para um procedimento minimalista. Barbalios et al. relacionou a TAVI realizada na sala de cateterismo (minimalista) com o TAVI realizado em sala híbrida. Foi notado redução no tempo de acompanhamento em terapia intensiva, internação hospitalar e custos para os grupos em que foram realizados a abordagem minimalista. Diversas técnicas foram estabelecidas para que essa intervenção minimalista pudesse ser utilizada, como o uso do Multislice CT (MSCT), por possuir qualidade de imagem, é essencial para avaliar dificuldades que possam ocorrer durante o procedimento, bem como idealizar o tipo de válvula e técnica.<sup>9-10</sup>

## **DISCUSSÃO**

A estenose aortica é uma afecção muito prevalente a partir dos 65 anos, tendo em vista que sua principal causa é calcificação degenerativa. Esta patologia está relacionada a um fechamento incompleto da valva e, com isso, permitindo refluxo sanguíneo e maior trabalho cardíaco. Através do tratamento da estenose aortica, seja por substituição cirúrgica ou implante transcatereter, é possível prevenir estes eventos e



melhorar a qualidade de vida do paciente. Entretanto, há diferença entre os pacientes que serão indicados a conduta TAVI ou SAVR. Esta escolha é baseada em escores de risco cirúrgico e deve ser individualizada e analisada por uma equipe cardíaca, pois estes métodos, se utilizados de forma singular, irão cursar com falhas, pois se tem variações anatômicas e biológicas entre os indivíduos. Além disso, a correta escolha dos dispositivos valvares a serem implantados também estão, intimamente, relacionados com o sucesso do procedimento.<sup>1</sup>

Diversos testes foram realizados para provar a eficácia destes dispositivos, sendo os de maior destaque o CoreValve US Pivotal e PARTNER. O estudo PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter valve) foi um ensaio clínico de caráter randomizado e prospectivo, o qual dividiu o paciente em duas coortes: PARTNER A e PARTNER B. Dentro do estudo de coorte A, foi realizada a comparação entre TAVI e SAVR em pacientes que possuíam a probabilidade de morte operatória  $\geq 15\%$ , ou seja, com alto risco cirúrgico, enquanto a coorte B comparou TAVI e terapia médica em pacientes que foram excluídos da SARV por se apresentarem inadequados para a cirurgia ou doença irreversível definida por dois cirurgões cardiovasculares. O PARTNER A selecionou 351 pacientes em que foram realizados a SAVR e 348 submetidos a TAVI, nesse cenário, a taxa de mortalidade dentro de 30 dias foi maior para a substituição cirúrgica (6,5%) em relação ao implante transceteter (3,4%). Em relação à duração de 12 meses, os candidatos a TAVI ainda se apresentavam com taxa menor de mortalidade (24,2% contra 26,8% da SAVR). O PARTNER B apresentou resultados otimistas para o TAVI em relação aos pacientes que utilizaram terapia medica, revelando uma taxa de mortalidade em 1 ano de 30,7% x 50,7%, respectivamente.<sup>17</sup>

Pacientes submetidos ao TAVI e ao SAVR obtiveram melhora na qualidade de vida, seja por diminuição das limitações dos exercícios físicos, avaliado pela classificação da New York Heart Association (NYHA) ou aumento da sobrevida desses pacientes ao longo do primeiro ano pós-procedimento. (Artigo 1). No ensaio PARTNER é possível afirmar que a substituição via transceteter da válvula aortica é similar à substituição cirúrgica em relação aos óbitos por qualquer motivo dentro de um ano e que apresentavam elevado risco cirúrgico. Os resultados a favor da substituição cirúrgica são melhores apresentados nos 30 primeiros dias pós-procedimento, com taxa de mortalidade maior para os procedimentos TAVI, entretanto, ainda dentro desta análise, é possível observar que a mortalidade foi maior para TAVI transapical do que para os



pacientes com acesso femoral.<sup>2-14</sup>

O estudo CoreValve US Pivotal comparou o implante transcater com a substituição cirúrgica usando a válvula do tipo CoreValve nos pacientes com risco cirúrgico elevado e estenose aortica grave. Foram selecionados 795 pacientes de modo randomizado, as taxas de mortalidade, por todas as causas, em uns anos após os procedimentos descritos foram maiores nos pacientes que se submeteram à substituição cirúrgica, com a atividade hemodinâmica inferior ao grupo TAVI em todos os momentos.<sup>17</sup>

Apesar destes serem os estudos mais famosos, outros com menos destaques foram realizados, por exemplo, o registro TAVI do Reino Unido, que durante 7 anos (2007-2014), acompanhou cerca de 6.835 candidatos que receberam TAVI na Inglaterra. Após 100 dias do implante transcater nestes, as taxas de mortalidade analisada nos pacientes maiores que 85 anos eram semelhantes a taxa prevista para maiores de 85 anos na população geral. A grande importância desta análise se encontra na taxa de sobrevida relativa após procedimento, que foram maiores nos anos de 2011 até 2014, enquanto a taxa de mortalidade imediatamente após TAVI foi maior em 2007 até 2010, revelando a constante evolução da técnica. Dessa forma, entidades como o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE), indicam o uso da TAVI para pacientes com estenose aortica e não candidatos à substituição cirúrgica.<sup>5</sup>

Em relação aos dispositivos TAVI, uma meta-análise de todos os registros de TAVI Europeus publicados, foi observado o resultado com desfechos positivos da abordagem pelo acesso femoral, independentemente da válvula associada. Entretanto, a válvula CoreValve foi relacionado a mais casos com necessidade de implantação do marca-passo quando comparada à válvula SAPIEN. É digno de nota que no estudo PARTNER, o marca-passo foi implantando com mais frequências nos indivíduos com a válvula SAPIEN, o que pode denotar as diferenças anatômicas entre os indivíduos.<sup>11</sup>

No estudo OBSERVANT, para todos os candidatos selecionados ao TAVI, as pacientes do gênero feminino tiveram maior taxa de complicações vasculares e sangramento com necessidade de transfusão, entretanto, não foi observado diferença na taxa de mortalidade em curto prazo em relação ao gênero masculino. Em comparação aos homens, está taxa mais elevada de complicações se dá devido à diferença anatômica, visto que, as mulheres apresentam menor superfície corporal e diâmetro dos vasos sanguíneos menores. Entretanto, foi observado neste estudo que a taxa de

mortalidade por todas as causas dentro de um ano após procedimento foi menor nas mulheres, o que pode estar relacionado a um volume de comorbidades menores.<sup>15</sup>

## CONCLUSÃO

Constatou-se após esse trabalho, que é fundamental uma avaliação criteriosa para a seleção dos pacientes, escolha dos dispositivos valvares a serem instalados e qual a abordagem será utilizada. Foi evidenciado que a utilização da valva SAPIEN resultou em menores complicações cardíacas e a técnica com abordagem femoral apresentou resultados satisfatórios para o paciente com benefícios superiores aos riscos.

Nesta revisão bibliográfica fica evidenciado que o procedimento TAVI cursou com maior taxa numero de complicações em relação ao SAVR e pouca diferença em relação à taxa de mortalidade, tendo sua indicação, atualmente, para pacientes com risco cirúrgico intermediário. Entretanto, está consequência relacionada ao TAVI tem apresentado resultados positivos e com melhoras constantes, visto que, o esforço para a evolução da técnica e do procedimento ocorre de maneira global e com foco na perfeição do procedimento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Health Quality Ontario. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Treatment of Aortic Valve Stenosis: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2016; 16(19):1-94.
- 2- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. N Engl J Med. 2011; 364(23):2187-98.
- 3- Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmans G, Belmans A, Adriaenssens T, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;17(3):492-500.
- 4- Booth K, Beattie R, McBride M, Manoharan G, Spence M, Jones J M. High Risk Aortic Valve Replacement – The Challenges of Multiple Treatment Strategies with an Evolving Technology. Ulster Med J. 2016; 85(1):18-22.
- 5- Vavuranakis M, Kalogeras K, Kolokathis AM, Vrachatis D, Magkoutis N, Siasos G, et al. Antithrombotic Therapy in TAVI. J Geriatr Cardiol. 2018; 15(1):66-75.
- 6- Chew N, Hon JK, Yip WL, Chan SP, Poh KK, Kong WK, Teoh KL, Yeo TC, Tan HC, Tay EL. Mid-term study of transcatheter aortic valve implantation in an Asian population with severe aortic stenosis: two-year Valve Academic Research Consortium-2 outcomes. Singapore Med J. 2017 Sep;58(9):543-550.

- 7- Li Z, Dawson E, Moodie J, Martin J, Bagur R, Cheng D, Kiaii B, Hashi A, Bi R, Yeschin M, John-Baptiste A. Measurement and prognosis of frail patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11(3):e040459.
- 8- Akodad M, Lefèvre T. TAVI: Simplification Is the Ultimate Sophistication. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5:96.
- 9- Ielasi A, Latib A, Tespili M, Donatelli F. Current results and remaining challenges of transcatheter aortic valve replacement expansion in intermediate and low risk patients. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 23:100375.
- 10-Krasopoulos G, Falconieri F, Benedetto U, Newton J, Sayeed R, Kharbanda R, et al. European real world trans-catheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of European national registries. *J Cardiothorac Surg*. 2016; 11(1):159.
- 11-Spaziano M, Lefèvre T, Romano M, Eltchaninoff H, LePrince P, Motreff P, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Catheterization Laboratory Versus Hybrid Operating Room: Insights From the FRANCE TAVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(21):2195-2203.
- 12-Costa C, Teles RC, Brito J, Neves JP, Gabriel HM, Abecassis M, et al. Advantages of a prospective multidisciplinary approach in transcatheter aortic valve implantation: Eight years of experience. *Rev Port Cardiol*. 2017; 36(11):809-818.
- 13-Koerber JP, Bennetts JS, Psaltis PJ. Early Valve Replacement for Severe Aortic Valve Disease: Effect on Mortality and Clinical Ramifications. *J Clin Med*. 2020; 9(9):2694.
- 14-Attisano T, Silverio A, Di Lorenzo E, Tesorio T, Di Girolamo D, Golino P, et al. SICI-GISE commuNity CAMpania survey doNna TAVI (INCANTA): perioperative and short-term outcome of transcatheter aortic valve implantation in women. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017; 18 (6 Suppl 1):27S-32S.
- 15-Cavaca R, Teixeira R, Vieira MJ, Gonçalves L. Paradoxical aortic stenosis: A systematic review. *Rev Port Cardiol*. 2017 Apr;36(4):287-305.
- 17- Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comprehensive Review and Present Status. *Tex Heart Inst J*. 2017 ; 44(1):29-38.

# ESTRATÉGIAS DA ANALGESIA MULTIMODAL NO PROTOCOLO ERAS

## STRATEGIES OF MULTIMODAL ANALGESIA IN THE ERAS PROTOCOL

*Victor F. C. Batista<sup>1</sup>; Vera L. A. Pettersen<sup>2</sup>;*

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos [victor\\_ferreira6@hotmail.com](mailto:victor_ferreira6@hotmail.com).

<sup>2</sup>Professora Doutora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos [veraadas@gmail.com](mailto:veraadas@gmail.com)

### RESUMO

**Introdução:** A dor mal controlada gera inúmeras complicações no pós-operatório, tais como ingestão oral e mobilização retardada, admissão prolongada e readmissões frequentes além de sequelas a longo prazo. Sendo assim, a analgesia multimodal controla a dor por meio do sinergismo das drogas ao invés de um agente único para minimizar o efeito colateral. **Objetivos:** Objetivo primário: Apresentar o protocolo ERAS com ênfase na anestesia e analgesia multimodal. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura existente através das bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Cochrane. **Discussão:** As diretrizes ERAS, no geral, recomenda uma preparação e aconselhamento pré-operatório, jejum reduzido, restrição na realização do preparo intestinal pré-operatório, fornecimento de bebidas ricas em carboidratos no pré-operatório, profilaxia tromboembólica e antibiótica, anestesia peridural, uso intraoperatório de anestésico e opioides de curta ação, fornecimento restrito de fluidos e sódio parenteral, prevenção de hipotermia, náusea e vômitos pós-operatório, manejo da dor baseado em drogas não opioides, nutrição enteral precoce assim como uso limitado de sondas nasogástricas, estimulação da deambulação no período pós-operatório, evasão de drenos e cateteres urinários sempre que possível de forma precoce. **Conclusão:** O protocolo ERAS engloba tanto recomendações no período pré-operatório quanto peri e pós-operatório com o objetivo de reduzir o tempo de permanência hospitalar e as complicações pós-operatórias. A sinergia dos medicamentos leva a recuperação mais rápida e diminuição na concentração das drogas, e por conseguinte, diminuição dos efeitos colaterais.

**Descritores:** Recuperação aprimorada após a cirurgia (ERAS), Analgesia Multimodal, Anestesia geral, analgesia poupadora de opiáceos, controle da dor

### ABSTRACT

**Introduction:** Poorly controlled pain generates numerous complications in the postoperative period, such as oral ingestion and delayed mobilization, prolonged admission and frequent readmissions in addition to long-term sequelae. Thus, multimodal analgesia controls pain through drug synergism rather than a single agent to minimize side effects. **Aims:** Primary aims: To present the ERAS protocol, with an emphasis on anesthesia and multimodal analgesia. **Methods:** This is a bibliographic review of the existing literature using the PubMed, Scielo, Google Scholar and Cochrane databases. **Discussion:** The ERAS guidelines, in general, recommend preoperative preparation and counseling, reduced fasting, restricted preoperative bowel preparation, supply of carbohydrate-rich drinks in the preoperative period, thromboembolic and antibiotic prophylaxis, peridural anesthesia, intraoperative use of anesthetic and short-acting opioids, restricted supply of parenteral fluids and sodium, prevention of postoperative hypothermia, nausea and vomiting, pain management based on non-opioid drugs, early enteral nutrition as well as limited use of nasogastric tubes, stimulation of ambulation in the postoperative period, avoidance of drains and urinary catheters whenever possible at an early stage. **Conclusion:** The ERAS protocol encompasses both recommendations in the preoperative period, as well as peri- and postoperative period in order to reduce hospital stay and postoperative complications. The synergy of drugs leads to faster recovery and a decrease in drug concentration, and therefore, a decrease in side effects.

**Keywords:** *Enhanced recovery after surgery (ERAS), Multimodal analgesia, General Anesthesia, Opiate-sparing analgesia, Pain management*

## INTRODUÇÃO

No ano de 2001 foi realizado um trabalho pelo sueco Olle Ljungqvist e outros especialistas em cirurgia de toda Europa, no qual foi desenvolvido os manejos perioperatórios para cirurgias gastrointestinais, pancreáticas e principais procedimentos urológicos<sup>1</sup>. Portanto, o protocolo ERAS é dirigido para toda equipe cirúrgica, ou seja, cirurgiões, anesthesiologistas, enfermeiros, fisioterapeutas e familiares, para alcançar o sucesso e o cuidado qualificado tanto no pré, peri, quanto pós-operatório<sup>1</sup>.

Com o objetivo de melhorar os resultados após grandes cirurgias, criou-se a diretriz ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)<sup>2</sup>. Esta abordagem visa uma estratégia multimodal que atua na redução da resposta ao estresse após a cirurgia, na manutenção da fisiologia pós-operatória, e consequentemente na redução da morbimortalidade por meio da redução das complicações e do tempo de internação hospitalar<sup>2,3</sup>. Essa diretriz

recomenda que os cuidados sejam realizados a nível cirúrgico, anestésico, enfermagem, fisioterapia e nutrição<sup>2,3</sup>. No âmbito de drogas anestésicas, ressalta-se o controle da dor para o sucesso da cirurgia e da recuperação<sup>2,3</sup>. Os aspectos farmacológicos englobam o modo de anestesia, ansiolíticos, analgesia, antieméticos, agentes de motilidade intestinal, controle da glicemia, anticoagulantes para profilaxia de tromboembolismo e antibióticos<sup>2,3</sup>.

A analgesia multimodal é baseada na atuação de diversos fármacos por meio de múltiplos mecanismos com o objetivo de reduzir a dor e evitar efeitos colaterais de cada medicamento<sup>3,4,5</sup>. O uso de AINE's (anti inflamatório não esteroides) está relacionado à diminuição do uso de opioides associado à mobilização precoce, retorno da função intestinal mais rapidamente, menos complicações e uma redução no tempo de internação hospitalar<sup>3,4,5</sup>.

A dor mal controlada gera inúmeras complicações no pós-operatório, tais como ingestão oral e mobilização retardada, admissão prolongada e readmissões frequentes<sup>2</sup>. Por outro lado, a dor pós-operatória subtratada pode gerar sequelas a longo prazo<sup>2</sup>. Sendo assim, a analgesia multimodal controla a dor por meio do sinergismo das drogas ao invés de um agente único<sup>2</sup>. Como existem diversos mediadores envolvidos na nocicepção, o objetivo é atuar em diferentes sítios, combinando anestesia sistêmica e regional para aumentar eficácia analgésica<sup>2</sup>.

A técnica multimodal englobada nas Diretrizes da Sociedade ERAS aborda informações e condutas no pré-operatório, combinação de analgésicos sistêmicos intra-operatórios e pós-operatório, anestésicos e procedimentos analgésicos como anestesia regional e bloqueio de nervos periféricos<sup>2</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Apresentar a importância da anestesia no protocolo ERAS.

### **Objetivo secundário**

Compreender os cuidados anestésicos para a otimização do perioperatório, com ênfase na analgesia multimodal.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura existente através das bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Cochrane.

Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: *Enhanced recovery after surgery (ERAS)*, *Multimodal analgesia*, *General Anesthesia*, *Opiate-sparing analgesia*, *Pain management*. Tais descritores foram empregados no site PubMed, utilizando-se do operador booleano “AND” a fim de limitar a busca, e foram encontradas 1.050 publicações e selecionados 15 artigos científicos.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos com texto completo gratuito entre os anos 2000 a 2021 no idioma português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão foram os artigos fora do período estabelecido e que não estavam disponíveis o texto completo de forma gratuita nas plataformas, além dos artigos que não contemplavam os objetivos.

## DISCUSSÃO

A nocicepção é a propagação de estímulos nocivos e prejudiciais através do sistema sensorial<sup>6</sup>. A dor é a percepção consciente da informação nociceptiva<sup>6</sup>. Os corpos celulares das vias de nocicepção surgem no corno dorsal da medula espinhal e envia feixes axonais para periferia e outros para medula espinhal ou tronco cerebral<sup>6</sup>. As vias ascendentes transmitem estímulos nociceptivos da periferia para a medula espinhal e para o tronco cerebral (mesencéfalo), amígdala, tálamo e para os córtex sensoriais primário e secundário<sup>6</sup>. Já a via descendente começa no córtex sensorial e projeta para hipotálamo e amígdala e é ativada pela ascensão nociceptiva das vias ascendentes<sup>6</sup>. Dessa forma existem vários alvos a serem atingidos na analgesia multimodal<sup>6</sup>.

Durante uma cirurgia, a nocicepção é induzida por meio do rompimento do tecido e inflamação, dado que justifica a necessidade de colocar o paciente em um estado de anestesia geral<sup>6</sup>. Se os estímulos nociceptivos não forem controlados podem provocar alterações hemodinâmicas, respostas de estresse intraoperatório e de dor crônica no pós-operatório<sup>6</sup>.

Os opioides são os mais eficazes agentes antinociceptivos, no entanto, tem efeitos colaterais<sup>6</sup>. Devido ao uso excessivo de opioides e seus efeitos colaterais indesejáveis, surge-se estratégias para anestesia geral balanceada utilizando vários agentes em menores doses<sup>6</sup>.

A estratégia multimodal se baseia na administração de combinações de antinociceptivos seletivos e atuantes em diferentes circuitos do sistema nociceptivo, monitorização contínua dos níveis de antinocicepção e inconsciência, uso de agentes antinociceptivos sedativos para reduzir doses de hipnóticos e anestésicos inalados para



manter inconsciência e controle da dor multimodal durante pós-operatório e após a alta<sup>4,6</sup>. Os agentes hipnóticos reduzem capacidade de perceber a dor e contribuem na antinocicepção<sup>4,6</sup>.

As diretrizes ERAS, no geral, recomendam uma preparação e aconselhamento pré-operatório, jejum reduzido, restrição na realização do preparo intestinal pré-operatório, fornecimento de bebidas ricas em carboidratos no pré-operatório, profilaxia tromboembólica e antibiótica, anestesia peridural, uso intraoperatório de anestésico e opioides de curta ação, fornecimento restrito de fluidos e sódio parenteral, prevenção de hipotermia, de náusea e vômitos pós-operatório, manejo da dor baseado em drogas não opioides, nutrição enteral precoce assim como uso limitado de sondas nasogástricas, estimulação da deambulação no período pós-operatório, evasão de drenos e cateteres urinários sempre que possível de forma precoce<sup>1</sup>.

Os cuidados anestésicos não se restringem ao fornecimento da analgesia e anestesia no período perioperatório, envolvem também a gestão de dor pós-operatória<sup>1</sup>. O controle da dor pós-operatório varia de acordo com o tipo e a extensão da cirurgia<sup>1</sup>.

O protocolo ERAS compreende que o manejo da dor pós-operatória facilita a deambulação e reabilitação precoce no pós-operatório, além de reduzir o tempo de internação hospitalar<sup>4,5,7</sup>. O alívio inadequado da dor pós-operatória contribui para aumento na taxa de readmissão e desenvolvimento de dor crônica<sup>4,5,7</sup>.

O aconselhamento pré-operatório aproximadamente duas semanas antes da cirurgia se inicia por meio do repasse de informações completas ao paciente sobre anestesia e a cirurgia pela equipe multidisciplinar<sup>3</sup>. O resultado operatório tende a ser melhor por diminuir ansiedade e melhorar a experiência perioperatória<sup>3</sup>. Na consulta anestésica o profissional avalia fatores sugestivos de intubação difícil, uso potencial de técnicas de anestesia individual e informa sobre preparo pré-operatório, como recomendações sobre questões nutricionais, cessação de tabagismo e abstinência de bebida alcoólica, assim como o incentivo à prática de esforços físicos moderados, como caminhada rápida<sup>1</sup>.

A identificação do paciente com elevado risco para dor pós-operatória, ou seja, presença de dor pré-operatória, uso de opioide pré-operatório, experiência anterior de dor pós-operatória, expectativas inadequadas do paciente, ansiedade inadequada do resultado cirúrgico, fatores psicológicos relacionados como ansiedade severa e fibromialgia exige um melhor manejo da dor perioperatória<sup>7</sup>. Uma vez identificada uma

dessas situações deve-se prosseguir com o tratamento. No caso de dor pré-operatória pode utilizar analgésicos como paracetamol, inibidores específicos de COX-2 e gabapentinóides (gabapentina e pregabalina)<sup>7</sup>. Existem recomendações do uso de gabapentinóides em dose baixa apenas em cirurgias de mama grandes e prostatectomia aberta<sup>7</sup>.

Evidências confirmam que a intervenção pré-operatória para cessação do tabagismo como aconselhamento intenso e terapia de reposição de nicotina por pelo menos 4 a 8 semanas antes da cirurgia reduzem complicações respiratórias e da cicatrização de feridas<sup>3</sup>. Somado a isto, recomenda-se abstinência de álcool por 4 semanas antes da cirurgia visto que o abuso de álcool aumenta a morbidade pós-operatória<sup>3</sup>.

Um estado físico ruim no pré-operatório é um fator de risco para complicações pós-operatórias graves e sequelas prolongadas<sup>3</sup>. A pré-reabilitação por meio de prática de exercícios aeróbios e resistidos, suplementação de proteína e estratégias de relaxamento mostraram um impacto positivo na melhora da reserva fisiológica após cirurgia, no entanto, ainda precisa de mais estudos para considerar um tópico obrigatório para a sociedade ERAS<sup>3</sup>.

A desnutrição é considerada um fator que aumenta a morbimortalidade pós-operatória, sendo assim, a triagem de risco nutricional foi associada a risco aumentado de complicações, assim como o baixo nível de albumina sérica<sup>3</sup>. A perda de peso não intencional de 5 a 10% ou mais está associada a maior risco de complicações<sup>3</sup>. Em caso de pacientes em risco de desnutrição, o uso de suplementação nutricional por pelo menos 7 a 10 dias antes da cirurgia está associado à redução de complicações infecciosas e vazamentos anastomóticos<sup>3</sup>.

Os pacientes com anemia devem ser investigados e tratados, sendo este considerado um fator de risco para todas as complicações e para mortalidade<sup>3</sup>. Entretanto, a transfusão de sangue também está associada à morbimortalidade do indivíduo<sup>3</sup>.

No período pré-operatório, os ansiolíticos-sedativos (benzodiazepínicos) são capazes de reduzir as necessidades de analgésicos perioperatórios e complicações pós-operatória<sup>1,3</sup>. Alguns estudos mostram que a melatonina conseguiu fornecer efeito semelhante ao midazolam (benzodiazepínico)<sup>1,3</sup>. No entanto, de acordo com protocolo ERAS a pré-medicação clássica com ansiolítico não é recomendada visto que prolonga

o tempo para restaurar o estado cognitivo normal, fornecimento oral de líquidos e aumenta os efeitos adversos em termos de cuidados perioperatório ideais<sup>1,3</sup>. É preferível o aconselhamento na consulta pré-operatória para diminuir a ansiedade do paciente<sup>1,3</sup>.

Para uma boa cirurgia, prefere-se que o paciente chegue no centro cirúrgico com condições semelhantes ao estado de euvolemia e com correção dos estados de excesso ou déficit de fluido e eletrólitos pré-operatórios<sup>3</sup>. Deve-se evitar jejum pré-operatório prolongado. Podem ser fornecido líquidos claros, incluindo bebidas com carboidratos até 2 horas e uma refeição leve até 6 horas antes da indução anestésica nos procedimentos eletivos<sup>3</sup>. A administração pré-operatória de carboidrato oral (maltodextrina 12,5%), 800 ml à noite antes da cirurgia e 400 ml 2 a 3 horas antes da indução anestésica, foi associada à atenuação da resposta catabólica induzida pelo jejum e pela cirurgia, melhorando o bem estar pré-operatório, reduzindo a permanência hospitalar, diminuindo a resistência à insulina no pós-operatório, da degradação de proteínas e com efeitos cardíacos benéficos<sup>3</sup>.

A analgesia multimodal para a sociedade ERAS envolve a combinação do uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), paracetamol, anticonvulsivante, bloqueadores dos canais de cálcio e reservando o uso sistêmico de opiáceos como último recurso<sup>2</sup>. A via de administração recomendada é oral, endovenosa, retal e tópica, entretanto, recomenda-se transição de endovenosa para oral rapidamente para reduzir risco do uso de tromboflebite e para facilitar mobilidade, e por conseguinte, abreviar a internação hospitalar<sup>2</sup>.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) bloqueiam a ação da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase 2(COX-2) que geram redução da síntese de prostaglandinas e por conseguinte redução da nocicepção periférica e edema associado ao dano tecidual. Os AINEs podem ser não seletivos, como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco ou seletivos que inibem apenas a COX-2 como celecoxib e parecoxib<sup>6</sup>. Os seletivos, por não inibirem a COX-1, mantêm a produção de prostaglandinas no estômago e produção de muco gástrico, o que reduz o risco de úlcera péptica<sup>6</sup>. A longo prazo, os seletivos apresentam um risco cardiovascular aumentado<sup>6</sup>. A curto prazo, inibidores de COX-1 podem aumentar o sangramento perioperatório, provocar disfunção renal e broncoespasmos em pacientes com doença reativa das vias aéreas<sup>6,7</sup>. Os AINEs são essenciais na analgesia multimodal, visto que mediadores inflamatórios como prostaglandinas liberados pelo insulto cirúrgico potencializam o efeito nociceptivo<sup>6</sup>.

O paracetamol (acetaminofeno) não tem um mecanismo de ação bem elucidado, no entanto, atua inibindo a COX-3 que inibe a COX-1 na região central do sistema nervoso e pode modular o sistema canabinóide endógeno<sup>2</sup>. É recomendado esquema regular de 15 mg/kg até 1g, 4 vezes ao dia por via oral ou endovenosa (EV), no entanto é hepatotóxico em sobredosagem<sup>2</sup>.

Os opioides são agentes nociceptivos que atuam nos receptores cinza periaqueductal, medula espinhal, amígdala, medula rostral ventral e córtex a fim de interromper a transmissão de informações nos circuitos nociceptivos e diminuir a condução dos canais de cálcio bloqueados e a abertura dos canais de potássio, tendo o efeito de bloquear entrada nociceptiva aferente na medula espinhal e aumentar a inibição descendente de entradas nociceptivas<sup>6</sup>. Ademais, os opioides aumentam a entrada colinérgica para o nó sinoatrial e induzem bradicardia atenuando as respostas simpáticas associadas a nocicepção<sup>6</sup>. O seu efeito na amígdala diminui percepção nociceptiva e o efeito emocional da dor<sup>6</sup>.

Os opiáceos são morfina e diamorfina e os opioides sintéticos são fentanil, alfentanil e remifentanil<sup>2,7</sup>. São utilizados para analgesia intraoperatória podendo ser feito EV, intratecal e epidural<sup>2</sup>. Dá-se preferência aos opioides de ação curta (fentanil e alfentanil) e de ultracurta (remifentanil via infusão) em vez de morfina devido ao menor risco de depressão respiratória e náusea na recuperação<sup>2,7</sup>. Os opiáceos podem ser utilizados como adjuvantes em anestesia local, como nos bloqueios de plano transversal do abdome e em baixas doses na peridural e raquianestesia<sup>2</sup>. Evita-se seu uso no controle da dor pós-operatória, recomenda apenas em caso de não controle com outros métodos, portanto, neste caso pode-se utilizar morfina, oxicodona, tramadol ou codeína EV ou oral em dose individualizada<sup>2,7</sup>. Os opioides apresentam diversos efeitos colaterais, incluindo prurido, náusea, íleo adnámico, constipação, retenção urinária, hipotensão, depressão respiratória, confusão, alucinação, hiperalgesia e tolerância<sup>2,7</sup>. Ademais, pode-se utilizar o alvimopan, um antagonista de opiáceo de ação periférica para evitar efeitos colaterais gastrointestinais<sup>2,7</sup>.

Um estudo mostrou que altas doses de opioide no período intraoperatório aumenta em 30 dias as readmissões e atrasa a recuperação<sup>7</sup>. Portanto, é importante limitar o seu uso<sup>7</sup>.

Um estudo realizado com 60 pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica indicou que o grupo que fez uso de fentanil no período perioperatório

apresentou maiores escores de dor, náusea e vômito e necessidade de opioide no pós-operatório quando comparados ao grupo que não realizou opioide<sup>8</sup>.

O uso de paracetamol combinado com AINEs ou opiáceos tem uma analgesia superior a AINEs de agente único ou opiáceos<sup>2</sup>.

Os antagonistas do receptor de N-metil D-Aspartato (NMDA) são cetamina, memantina e sulfato de magnésio<sup>2,6,7</sup>. A cetamina modula a nocicepção por meio da inibição não competitiva do receptor de glutamato, produz um estado dissociativo em doses anestésicas e em menor dose um efeito analgésico<sup>2,6,7</sup>. Pode ser agente de escolha em caso de instabilidade cardiovascular por não provocar hipotensão ou bradicardia<sup>2,6,7</sup>. Tem efeitos colaterais relacionados com alucinação, distúrbio do sono, pesadelos<sup>2,6,7</sup>. A dexmedetomidina é um agonista do receptor alfa 2 adrenérgico, como clonidina e exerce a ação antinociceptiva e diminuição da excitação por meio da redução das entradas excitatórias noradrenérgicas, no entanto, pode causar bradicardia, hipotensão, sedação excessiva, recuperação e deambulação tardia<sup>2,6,7</sup>. O sulfato de magnésio pode potencializar paralisia muscular residual e potencializa o efeito hipnótico sobre excitação e em altas doses ocorre bloqueio cardíaco e parada cardíaca<sup>2,6,7</sup>.

Uma metanálise examinou o impacto da dexmedetomidina e da clonidina na dor pós-operatória e nas necessidades de morfina e mostrou que ambos os fármacos diminuíram as necessidades de morfina em 12 e 24 horas após cirurgia<sup>9</sup>.

A gabapentina e pregabalina atuam em canais de cálcio dependente de voltagem e em receptores de NMDA<sup>2</sup>. Foi demonstrado que estes fármacos reduzem o uso de opiáceos no pós-operatório, no entanto, não há evidência para incluí-los nas recomendações de rotina da Sociedade ERAS<sup>2</sup>. Os efeitos adversos são tontura, sonolência e fadiga<sup>2</sup>.

A dexametasona em dose única no período intra-operatório pode ser considerada um componente da analgesia multimodal pelo seu efeito de alívio da dor, redução de náuseas e vômitos pós-operatórios<sup>7</sup>. Por este fármaco ser um imunossupressor potente, foram realizados estudos quanto a taxa de infecções e não foi evidenciada diferença da taxa de infecção da ferida<sup>9</sup>. Somado a isto, a dexametasona aumentou os níveis de glicose no sangue nas primeiras 24 horas de pós-operatório, porém sem correlação com efeitos colaterais<sup>9</sup>.

A lidocaína IV foi associada a menor necessidade de uso de opiáceos, pois possuiu efeito de analgesia, anti-hiperalgesia e propriedades anti-inflamatória por

múltiplos mecanismos, tais como supressão da transmissão através do gânglio da raiz dorsal de nervos periféricos defeituosos, da inflamação neurogênica periférica, de granulócitos, da atividade lisossomal e da supressão da sensibilização central, além de redução da atividade de citocinas<sup>2</sup>. Outrossim, a lidocaína IV foi associado a redução de íleo adnamico, tempo de recuperação gastrointestinal e tempo de internação hospitalar<sup>2</sup>.

A lidocaína usada como anestésico local controla a dor intraoperatória e pós-operatória por meio da inibição dos canais de sódio e conseqüentemente, bloqueio da propagação do impulso nervoso<sup>6</sup>. No entanto, a lidocaína por via endovenosa não tem esse efeito<sup>6</sup>. Um efeito provável é a capacidade de diminuir a regulação da degranulação de neutrófilos, ou seja, bloqueia os neutrófilos<sup>6</sup>. Além disto, a lidocaína pode aumentar a nocicepção e a sedação por meio do bloqueio dos canais de sódio, atuação nos receptores NMDA e de glicina nos neurônios na estimulação do circuito no tronco cerebral e na amígdala<sup>6</sup>.

Weibel S et. al (2018) realizou uma revisão sistemática onde mostrou que o uso da lidocaína IV perioperatória quando comparada ao placebo ou nenhum tratamento tem impacto benéfico nos escores de dor na fase pós-operatória inicial e na recuperação gastrointestinal, náusea pós-operatória e consumo de opioide<sup>10</sup>. Além disto, o estudo mostra que provavelmente a lidocaína EV não tem efeito clínico relevante nos escores de dor após 24 horas<sup>10</sup>.

O esmolol, um beta bloqueador, tem sido estudado para melhorar a resposta hemodinâmica aos estímulos cirúrgicos e o controle da dor pós-operatória<sup>9</sup>. Chia YY et. al (2004) realizou um estudo na China em pacientes submetidas à histerectomia aberta que mostrou redução da necessidade de opioide intraoperatório quando utilizado o esmolol no arsenal anestésico<sup>11</sup>.

Os anestésicos locais são usados para infiltração subcutânea e anestesia regional. A fim de reduzir ou bloquear a transmissão nervosa, pode-se utilizar anestésicos locais em torno de nervos periféricos específicos ou plexo nervoso, no tecido do local da incisão, nos espaços articulares, peritoneais, planos de tecido e via epidural ou intratecal<sup>2</sup>. A infiltração de anestésicos locais pode bloquear o sistema autônomo e proporcionar analgesia<sup>2</sup>. Cada tipo de bloqueio apresenta suas indicações e suas contraindicações, sendo assim, avalia-se o tipo de cirurgia<sup>2</sup>.

A infiltração do sítio cirúrgico em todas as camadas da incisão cirúrgica com grandes volumes de anestésicos locais tem mostrado ser eficaz na redução da dor, da



necessidade de opioides e na melhora da deambulação<sup>7</sup>.

No protocolo ERAS, a analgesia peridural vem sendo substituída pelas técnicas de analgesia regional mais distal, como bloqueios da fáscia ou infiltração no local cirúrgico<sup>7</sup>. A analgesia peridural pode retardar a deambulação e assim sendo, a alta hospitalar<sup>7</sup>. No entanto, as técnicas de anestesia regional, incluindo a peridural são de grande importância para o protocolo ERAS<sup>1,7</sup>.

A Sociedade ERAS demonstra evidências que as cirurgias eletivas de mama, ortopédica e espinhal tem sucesso com variedade de procedimentos, incluindo-se epidurais, raquianestesia, blocos paravertebrais, blocos peitorais 1 e 2 e blocos de campo<sup>2</sup>. Em contrapartida, cirurgias abdominais eletivas se beneficiam de bebidas de pré-carga de carboidratos, aquecimento, pré-reabilitação e reabilitação somada a analgesia multimodal<sup>2</sup>. Existem estudos que mostram que as cirurgias de emergência se beneficiam da abordagem multimodal citadas nas diretrizes da Sociedade ERAS, no entanto, ainda são considerações a ser ponderadas no futuro<sup>2</sup>.

Uma revisão sistemática publicada na Cochrane em 2014 mostrou evidência inconclusiva na associação de uma técnica anestésica e analgésica específica e recorrente no prognóstico de pacientes oncológicos<sup>2</sup>. Entretanto, um relatório recente mostrou que o protocolo da Sociedade ERAS estava associada a melhora da sobrevida em cinco anos nos pacientes oncológicos<sup>2</sup>.

A recomendação de analgésicos no pós-operatório restringe-se inicialmente ao paracetamol e inibidor específico da COX-2, caso haja contraindicações utilize-se de opioides<sup>7</sup>. Em caso de resgate da dor pode se utilizar opioide, no entanto, o uso deste fármaco foi associado a maior morbidade e mortalidade pós-operatória, incluindo a dependência<sup>7</sup>.

Em relação aos agentes anestésicos, o protocolo ERAS tem como finalidade utilizar agentes anestésicos gerais de meia vida curta e evitar benzodiazepínicos e opioides para proporcionar um despertar mais rápido com mínimo de efeitos residuais<sup>3</sup>. O uso de propofol associado a opioides de ação curta como fentanil, sulfentanil, remifentanil foi capaz de minimizar os efeitos residuais ao final da anestesia<sup>3</sup>. Para manter a imobilidade, pode utilizar apenas um relaxante muscular e avaliar redução em caso de uso de agentes hipnóticos GABAérgicos e de sulfato de magnésio devido a ação destes agentes em contribuir para relaxamento muscular<sup>6</sup>.

O propofol e o sevoflurano (anestésico inalatório) são os principais hipnóticos



utilizados na prática anestésica<sup>6</sup>. Esses agentes provocam um estado de inconsciência no indivíduo, tornando diminuída a percepção da nocicepção. O alvo de ação destes anestésicos são os receptores GABAA e bloqueio de canais de potássio por meio dos receptores NMDA<sup>6</sup>.

A monitorização da inconsciência e da antinocicepção faz parte da estratégia multimodal, visto que o monitoramento do eletroencefalograma orienta a dosagem hipnótica<sup>6</sup>. No caso de nocicepção, utiliza-se frequentemente as alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial como medida de resposta do circuito adrenérgico medular nociceptivo a estímulos nociceptivos<sup>6</sup>.

No período perioperatório, recomenda-se o uso de cristalóide em 1 a 4 ml/kg/h com o objetivo de manter a homeostase<sup>3</sup>. O excesso de cristalóide pode acarretar edema tecidual e dificultar a cicatrização de anastomoses, retardar retorno das funções motoras intestinais e sobrecarregar o sistema de coagulação<sup>1</sup>.

O protocolo ERAS restringe a realização da preparação intestinais intensiva, ou seja, jejum por 24 horas e preparação osmótica para limpar o trato gastrointestinal antes da cirurgia colorretal o que levava a desidratação na sala de cirurgia<sup>1</sup>. O tratamento da hipotensão é feito com drogas vasoconstritoras, como efedrina devido à atuação dos anestésicos em abolir a compensação fisiológica<sup>1</sup>.

A temperatura central durante a cirurgia é alterada pela abolição dos mecanismos fisiológicos de proteção que garante a homeostase térmica adequado do corpo pela ação da anestesia<sup>1</sup>. A hipotermia aumenta o risco de complicações graves, como alteração dos processos enzimáticos, da coagulação, do sistema imunológico e cardiovascular<sup>1</sup>. O monitoramento da temperatura antes, durante e após a anestesia é de extrema importância<sup>1</sup>. A fim de evitar a hipotermia, pode-se realizar métodos passivos como cobrir o paciente com várias camadas de cortina ou ativos, uso de sistema de ar quente forçado e de aquecimento de fluidos<sup>1</sup>.

A prevenção de náusea e vômito pós-operatório é de extrema importância para evitar desidratação, atraso no retorno da ingesta nutricional e em consequência prolongar permanência no hospital<sup>3,9</sup>. É mais frequente no sexo feminino e tem maior risco quando usa anestésico inalatório (óxido nitroso) e uso de opioides<sup>3,9</sup>. Ademais, o tipo e a duração da cirurgia, presença de patologia gastrointestinal também interfere na prevalência<sup>3,9</sup>. Estudos sugerem que o uso de carboidrato antes da cirurgia pode reduzir as náuseas e vômitos<sup>3,9</sup>. A prevenção é feita por diversas classes de medicamentos

antieméticos de primeira linha, como antagonista de dopamina (D2), ou seja, droperidol, antagonista da serotonina como ondansetrona e corticoide, como dexametasona. Em caso de necessidade de resgate, prefere-se administrar outra classe para profilaxia<sup>3,9</sup>. Os fármacos de segunda linha, ou seja, anti-histamínico (prometazina), anticolinérgicos (escopolamina) e outros antagonistas D2 como metoclopramida podem ser usados, porém de forma mais limitada devido a presença de efeitos colaterais comuns, como sedação, boca seca, visão turva e discinesia<sup>3,9</sup>.

Recomenda-se a administração de medicamentos que previnem a náusea e vômito pós-operatório em pacientes com risco moderado ou alto para tal complicação, ou seja, presença de mais de dois fatores de risco: sexo feminino, abstinência de tabagismo, história de náusea e vômito no período pós-operatório e uso de opioide no pós-operatório<sup>1</sup>. Esta prevenção inclui administração de dois antieméticos durante a anestesia (dexametasona e um antagonista 5HT3 como droperidol)<sup>1</sup>.

O uso de anestesia intravenosa total com propofol tem propriedades antieméticas e pode ser considerado ao invés de anestésicos voláteis em pacientes com elevado risco para náusea e vômito pós-operatório<sup>1</sup>.

A gabapentina e pregabalina pré-operatória também foi associado com redução de náuseas e vômitos, porém, não isentos de riscos, como distúrbio visual e sedação<sup>3</sup>. O paracetamol de forma profilática também foi associado a diminuição da náusea<sup>3</sup>. Existem evidências que relacionam terapias alternativas como música, aromaterapia, e também altas concentrações de oxigênio inspirado com redução de náusea<sup>3</sup>.

Uma revisão da Cochrane de 2014 mostrou que o uso da profilaxia antibiótica oral ou venosa 60 minutos antes da incisão em cirurgia colorretal foi capaz de reduzir infecções de sítio cirúrgico<sup>3</sup>.

O uso de sonda nasogástrica é realizada para reduzir o desconforto pós-operatório de distensão gástrica e vômito, no entanto, não existem resultados positivos com o uso rotineiro<sup>3</sup>.

Uma metanálise com 1416 pacientes submetidos à cirurgia colorretal mostrou que quando a descompressão nasogástrica pós-operatório era evitada, observou-se uma menor frequência de infecções respiratórias e laringites, no entanto, os vômitos eram mais comum<sup>3</sup>.

A dor crônica pós cirúrgica é denominada como uma dor pós-operatória com duração de pelo menos dois meses que não está relacionado com outras causas<sup>2</sup>. No

entanto, a Sociedade ERAS não defende um regime específico para prevenção da dor crônica, além do manejo otimizado da dor aguda. Sendo assim, é um provável assunto a ser adicionado na diretriz no futuro<sup>2</sup>. Existem diversas diretrizes que preconizam a analgesia peridural ou técnicas que envolvem anestésicos locais para o tratamento de dor no período pós-operatório<sup>1</sup>.

Uma seleção de artigos sobre artroplastia de joelho mostrou que a anestesia neuroaxial sugere menos morbidade do que a anestesia geral e somado a isto existe evidências que apoiam a abordagem multimodal de minimização de opioides para analgesia pós cirurgia, destacando os bloqueios de nervos periféricos e/ou injeção periarticular para tratar dor após cirurgia<sup>12</sup>. Soffin EM et.al realizou uma revisão narrativa sugerindo que a analgesia multimodal com técnicas regionais pode ser poupadora de opioides e fornecer analgesia adequada no período perioperatório em pacientes submetidos à artroplastia de joelho<sup>13</sup>.

Um estudo realizado com indivíduos submetidos a cirurgia de coluna de alto risco de dor pós-operatória tiveram resultados negativos em relação a dor pós-operatória com gabapentina, paracetamol no pré-operatório e cetamina e lidocaína durante a cirurgia por via endovenosa<sup>14</sup>. Em contrapartida, a infiltração anestésica local ou a analgesia peridural foram eficazes<sup>14</sup>.

Após 4 horas de grandes cirurgias, o regime nutricional pode ser retomado para evitar complicações infecciosas e recuperação retardada<sup>3</sup>. No caso de cirurgia colorretal, especialmente no câncer colorretal, o início se dá com dieta residual e também com uso de imunomoduladores como L-arginina, L-glutamina para favorecer o sistema imunológico, e a cicatrização de feridas<sup>3</sup>. Os fluidos orais podem ser iniciados 2 horas após a conclusão da cirurgia<sup>1</sup>.

A mobilização precoce por meio da orientação do paciente e incentivo está associado com melhor recuperação<sup>3</sup>. O repouso prolongado é frequentemente relacionado com risco de desenvolver complicações pulmonares, diminuição da força muscular, tromboembolismo pulmonar e resistência à insulina<sup>3</sup>.

Obter a anestesia com apenas um medicamento é mais desafiador e requer concentrações maiores dos fármacos<sup>15</sup>. Portanto, a prática da anestesia tem usado um agente inalado ou propofol em combinação com drogas para controlar as respostas do sistema nervoso autônomo à nocicepção, onde tem sido utilizado em larga escala o opioide<sup>15</sup>. No entanto, uma combinação de outras drogas podem promover o efeito

desejado sem produzir efeito colateral em larga escala.

## CONCLUSÃO

O protocolo ERAS engloba tanto recomendações no período pré-operatório, quanto peri e pós-operatório com o objetivo de reduzir o tempo de permanência hospitalar e as complicações pós-operatória. O anestesiológista exerce importante participação na otimização da recuperação pós-operatória atuando em todas as fases do perioperatório.

A importância da anestesia no protocolo ERAS não se restringe ao fornecimento da analgesia e anestesia no período perioperatório, inclui também a gestão de dor pós-operatória. O manejo adequado da dor pós-operatória possibilita a deambulação e reabilitação precoce, assim como redução do tempo de internação hospitalar, readmissões e desenvolvimento de dor crônica.

A analgesia multimodal abordada no protocolo ERAS promove um controle no uso de opioides e reduz complicações pós-operatória, como náusea e vômito. Ademais, acelera o retorno da função intestinal e a deambulação precoce, além de reduzir o custo e a permanência hospitalar. A sinergia dos medicamentos leva a recuperação mais rápida e diminuição na concentração das drogas, e por conseguinte, redução dos efeitos colaterais.

Diferentes estratégias analgésicas multimodais podem ser utilizadas pelo anestesiológista no protocolo ERAS e devem ser constantemente revistas à medida que novos fármacos são introduzidos no mercado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horosz B, Nawrocka K, Malec-Milewska M. Anaesthetic perioperative management according to the ERAS protocol. *Anesthesiology Intensive Therapy*. 2016;48(1): 49–54.
2. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiology Clin*. 2017;115–e143.
3. Gustafsson UO, Scott MJ et.al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2018.
4. Gelman D et al. Role of Multimodal Analgesia in the Evolving Enhanced Recovery after Surgery Pathways. *Medicina (Kaunas)*. Apr 2018; 23;54(2):20.
5. Yoo JS, Ahn J, Buvanendran A, Singh K. Multimodal analgesia in pain management after spine surgery. *J Spine Surg*. 2019;5(Suppl 2):154-9.

6. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*, November. 2018;127(5).
7. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2019.
8. Toleska M, Dimitrovski A. Is opioid-free general anesthesia more superior for postoperative pain versus opioid general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy? *Prilozi*. 2019;40 (2): 81-7.
9. Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32(2):121-8.
10. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 2018; 46(6).
11. Chia YY, Chan M H, Ko N H, Liu K. Role of  $\beta$ -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth*. 2004;93(06):799–805.
12. Soffin EM, Memtsoudis SG. Anesthesia and analgesia for total knee arthroplasty. *Minerva Anestesiologica*. December, 2018;84(12):1406-12.
13. Soffin EM, Wu CL. Regional and Multimodal Analgesia to Reduce Opioid Use After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. *HSS J*. 2019;15(1):57-65.
14. Maheshwari K et.al. Multimodal Analgesic Regimen for Spine Surgery. *Anesthesiology*. May 2020;132(5).
15. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia?. *British Journal of Anaesthesia*. 2019, 122 (6):127-135.

# CERATOCONE: ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TERAPIAS

## *KERATOCONUS: ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND THERAPY*

*THERAPIES* Matheus G. S. A. Pereira<sup>1</sup>; João Maria Ferreira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
matheusgaspar6@hotmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** O olho é o órgão sensitivo responsável pela visão, formado por estruturas como retina, cristalino e córnea. E é esta última a afetada pela ceratocone, uma ectasia não inflamatória que provoca desorganização celular no tecido corneano.

**Objetivos:** Apresentar aspectos relacionados ao desenvolvimento, identificação e tratamento do ceratocone. **Métodos:** Estudo realizado através de uma revisão de literatura com utilização de 16 artigos entre 2005-2020 a fim de avaliar aspectos relacionados ao ceratocone, como etiologia, diagnóstico e tratamento. **Resultados:** O ceratocone é uma afecção ocular com diagnóstico difícil devido à semelhança com outros quadros em seu estágio inicial, mas que possui diversos exames que permitam sua identificação. Então a realização desses exames propicia o diagnóstico o mais precoce possível e permite ao profissional adotar a estratégia terapêutica mais correta.

**Conclusões:** O ceratocone possui diversos fatores etiológicos e infringe a qualidade do indivíduo portador. Dessa forma, o diagnóstico precoce é essencial para a condução dos casos. Então conhecer os exames é essencial para a identificação das alterações e indicação terapêutica correta.

**Descritores:** Ceratocone; córnea; terapêutica.

### ABSTRACT

**Introduction:** The eye is the sensory organ responsible for vision, formed by structures such as the retina, lens and cornea. And the latter is the one affected by ceratocone, a non-inflammatory ectasia that causes cellular disorganization in the corneal tissue. **Objectives:** To present aspects related to the development, identification and treatment of keratoconus. **Methods:** Study conducted through a literature review using 16 articles between 2005-2020 to assess aspects related to keratoconus, such as etiology, diagnosis and treatment. **Results:** Keratoconus is an eye condition with difficult diagnosis due to its similarity to other conditions in its initial stage, but which has several

tests that allow its identification. So, performing these tests provides the earliest possible diagnosis and allows the professional to adopt the most correct therapeutic strategy.

**Conclusions:** Keratoconus has several etiological factors and infringes on the quality of the individual with it. Thus, early diagnosis is essential for the management of cases. So, knowing the exams is essential for the identification of alterations and correct therapeutic indication.

**Keywords:** Keratoconus; cornea; therapy.

## INTRODUÇÃO

O ceratocone é uma doença da córnea que afeta 1 a cada 2.000 pessoas no mundo e caracteriza-se por uma ectasia não inflamatória lentamente progressiva, degenerativa e quase sempre assimétrica (85% dos casos), apesar de bilateral, apresentando-se como uma protusão das regiões central e paracentral corneanas, gerando um formato cônico à estrutura e, conseqüentemente, um astigmatismo irregular com perda de acuidade visual associada. Como consequência, são observados adelgaçamento e aumento da curvatura corneana. É hoje considerada uma das maiores causas de transplante de córnea no mundo, sendo a principal no Brasil.<sup>1-4</sup>

O principal período de início do desenvolvimento do ceratocone é a adolescência, mas pode se desenvolver também jovens adultos, pode permanecer com desenvolvimento estagnado ou, mais comum, desenvolve-se lentamente, em cerca de 6 a 8 anos. Não há maior prevalência quando analisados gêneros e etnias.<sup>1,4</sup>

O olho é um órgão sensível e responsável pela visão, através do envio de estímulos ao lobo occipital pelo nervo óptico, estando fixado na órbita facial por seis músculos e tecido adiposo, responsáveis por seus movimentos e acomodação dentro da órbita, respectivamente. Histologicamente falando, ele possui três camadas, a túnica corneoescleral, camada formada pela córnea e esclera e também chamada de fibrosa, túnica vascular, ou úvea, e retina, sendo que a córnea faz parte da primeira, junto da esclera.<sup>3</sup>

A córnea, primeira lente do olho, é uma estrutura membranosa convexa e transparente presente na câmara anterior do globo ocular, na câmara fibrosa do bulbo, que não possui vascularização, porém é ricamente innervada. É considerada a principal estrutura e refração do olho e divide-se em cinco camadas, denominadas: Epitélio; Membrana de Bowman; Estroma; Membrana de Descemet; e Endotélio.<sup>3-6</sup> Caracteriza-se como a estrutura ocular com maior contribuição no poder de focalização, sendo

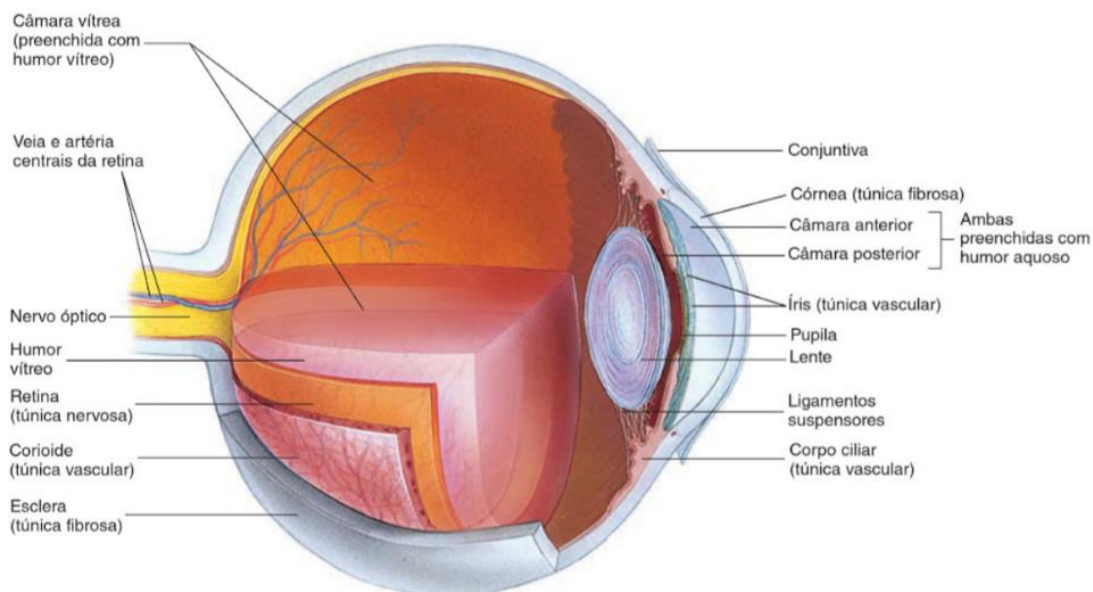


essencial para a formação da imagem. <sup>7</sup> Já a esclera tem a função de proporcionar suporte à fixação dos músculos oculares. <sup>3</sup>

A úvea possui como principal componente a coróide, que se trata da camada vascular responsável pela nutrição da retina, rica em melanina, realizando a absorção de luz dispersa no interior do olho com o objetivo de reduzir a ofuscação, mas também pelo corpo ciliar e a íris, em sua parte anterior. O corpo ciliar é responsável pela produção do humor aquoso, que nutre a córnea e o cristalino, e a íris controla a entrada de luz através da sua abertura central, a pupila. <sup>(3)</sup>

A retina possui sua porção neural, que possui receptores sensíveis à luz e redes neuronais e formada pelos cones e bastonetes, células fotorreceptoras que se ligam ao nervo óptico para transmissão da informação ao cérebro (Figura 1), e possui também o epitélio pigmentado da retina (RPE), porção formada por células pigmentadas com melanina. <sup>(3)</sup>

Figura 4 - Anatomia ocular



Fonte: Adaptado de VanPutte, Regan e Russo. 2016 <sup>8</sup>

O diagnóstico é realizado através de dados clínicos e testes diagnósticos, apresentando-se, principalmente, como um astigmatismo irregular, sendo inclusive confundido com outras patologias com distúrbio de refração, e redução da acuidade visual. Entre os demais métodos diagnósticos encontram-se a tomografia segmentar, contagem de células estromais e topografia corneana com anéis de Plácido, além de métodos objetivos como o sistema de graduação ABCD de Belin e a paquimetria

corneana. (1, 7)

O conhecimento sobre o desenvolvimento da doença e seus estágios e a identificação precoce da doença é essencial para que seja possível adotar medidas terapêuticas não invasivas, como uso de lentes de contato ou óculos, enquanto estágios avançados da doença exigem tratamento mais agressivos, como colocação de anel intraestromal e transplante de córnea.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário:**

Conhecer os desencadeadores e o desenvolvimento do ceratocone, apresentando os seus estágios clínicos, métodos diagnósticos e as estratégias terapêuticas, avaliando suas respectivas eficácias.

### **Objetivo secundário:**

Apresentar a estrutura ocular e analisar os prognósticos relativos às estratégias terapêuticas.

## **MÉTODOS**

Esse trabalho é uma revisão de literatura a partir de artigos coletados das plataformas de pesquisa Google Acadêmico, SciELO – Scientific Electronic Library Online e PubMed. Foram selecionados artigos entre 2005 e 2020, nos idiomas português, espanhol, e inglês, utilizando as palavras-chave: Ceratocone; Córnea; Tratamento. Foi encontrado um total de 1.079 artigos, sendo selecionados, a partir da análise dos resumos, 16 para realização da revisão. Os resultados do estudo serão avaliados de acordo com as abordagens terapêuticas que demonstrem a maior eficácia cientificamente comprovada.

Este trabalho procurou desenvolver uma revisão de literatura, definido como um delineamento de estudo conduzido com descrição objetiva da evidência sumarizada e contribui para a resolução de discordâncias entre estudos. O estudo foi desenvolvido a partir da problematização e descrição do tema, investigação da patologia e suas consequentes resoluções.

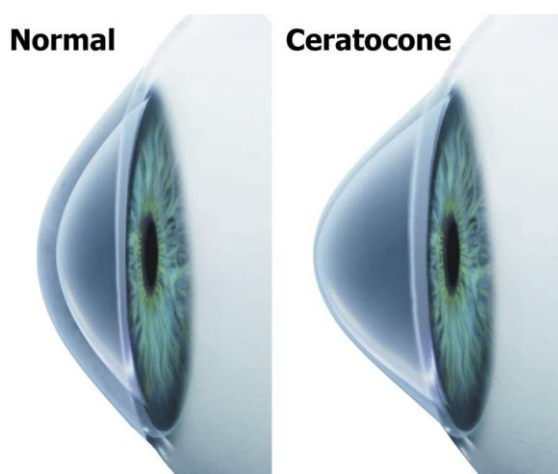
Após essa identificação de elementos da pesquisa foram definidos os termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): ceratocone, córnea e tratamento. A busca de evidências foi feita nas bases de dados Google Acadêmico, SciELO – Scientific Electronic Library Online e PubMed.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão (publicações em Livros e Documentos, Artigos, Ensaio Clínico e Revisão Sistemática nos últimos 15 anos em idioma português) e critérios de exclusão (publicações não condizentes com o objetivo do estudo) que nortearam a seleção da amostra ao revelar artigos científicos que abordassem o tema da revisão.

## DISCUSSÃO E RESULTADOS

O ceratocone (Figura 2) é uma ectasia não inflamatória que afeta a córnea, possuindo evolução progressiva e lenta e que gera afinamento e encurvamento da membrana corneana, com conseqüente protusão em formato de cone na região central ou paracentral. <sup>1, 8, 9</sup> Porém, estudos recentes demonstraram associação de substâncias inflamatórias envolvidas na doença, mudança essa interpretação de uma afecção não inflamatória. <sup>10</sup>

Figura 5 - Comparação entre olho normal e com ceratocone



Fonte: Instituto Oftalmológico de Assis. 2016 <sup>12</sup>

Essa afecção corneana possui uma etiologia ainda não totalmente esclarecida, mas sabe-se que possui origem tanto genética quanto ambiental. Em relação a genética,

ela está associada a condições como síndrome de Down, displasia congênita de quadril, síndrome de Marfan e Osteogênese imperfeita. Os mecanismos são poucos esclarecidos, mas acredita-se ter associação a mutações no metabolismo do colágeno, principal substância envolvida na estrutura da córnea, e quadro atópicos e de redução cognitiva comuns em algumas dessas doenças.<sup>2, 7</sup>

Wilson et al. apontam uma função importante da interleucina-1 na proliferação, diferenciação e morte das células corneanas, atuando como um modulador do estroma local. Behning et al. e Stabuc-Silih et al. indicam a atuação de isoenzimas antioxidantes no processo patogênico, como a enzima SOD1, que encontra em distribuição diferentes do normal em olhos com ceratocone.<sup>3</sup>

Davidson et al. descrevem uma maior prevalência da doença em portadores de síndrome de Down (Figura 3), numa escala de 10-300 vezes, potencialmente associado à localização do gene SOD1 (superóxido dismutase isoenzima) no cromossomo 21.<sup>10</sup> Cookson WOCM e Moffatt MF associam o gene *FLG* a uma maior ocorrência de doenças atópicas, assim como atua na apoptose de queranócitos em atuação síncrona com a interleucina-1. Lechner J, Porter LF, Rice A et al. envolvem o gene ZNF469 à ocorrência da síndrome da córnea quebradiça, além de apresentar maior prevalência em europeus com ceratocone.<sup>2</sup>

Figura 6 - Síndrome associadas ao ceratocone

Síndrome	Região cromossômica	Síndrome	Região cromossômica
Alagille	20p12.2, 1p12	Laurence–Moon	19p13.2
Albers-Schönberg	11q13.2, 16p13.3	Marfan	15q21.1
Albinismo	várias	Prolapso de válvula mitral	vários
Angelman	15q11.2	Mulvihill–Smith	não mapeado
Apert-Crouzon	10q26.13	Unha-patela	9q33.3
Bardet–Biedl	várias	Angiomatose neurocutâneo	várias
Córnea frágil	4q27, 16q24.2	Neurofibromatose	17q11.2, 22q12.2
Luxação congênita do quadril	3p22.2, 13q22	Noonan	várias
Rubéola congênita		Osteogênese imperfeita	várias
Down	Trissomia do 21	Óculo-dento-digital	6q22.31
Ehlers–Danlos	várias	Pseudoxantoma elástico	16p12-13 e 17q21.33
Goltz–Gorlin	9q22.3, Xp11.23	Retinose pigmentar	várias
Hiper-IgE	17q21.2	Axenfeld-Rieger	várias
Hiperornitinemia	13q14.11	Rothmund-Thomson	8q24.3
Ictiose	Xp22.31	Tourette	11q23
Hipermobilidade articular	não mapeado	Turner	Monossomia do x
		Xeroderma pigmentoso	várias

Fonte: ALAN BESBORODCO. 2018<sup>2</sup>

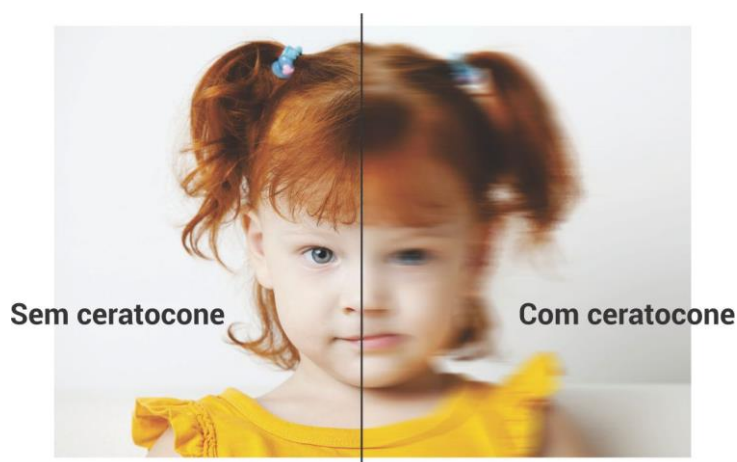
Em relação à origem ambiental há uso incorreto de lentes de contato, exposição a raios UV e, o mais importante, fricção dos olhos, envolvendo-se nisso desde afecções

alérgicas até a exposição a poluentes, como fumaça. <sup>1, 2, 10</sup> O ato de coçar os olhos frequentemente está associado ao desordenamento das fibrilas de colágeno da córnea, deixando-as menos rígido. <sup>4</sup> Ainda em relação ao seu curso, o diabetes mellitus parece atuar como fator protetivo, em um mecanismo possivelmente associado à glicolização do colágeno. <sup>10</sup> Porém, mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese.

Diniz CM et al. associa a frequente fricção ocular a traumas locais repetidos, ocasionando alterações no tecido corneano. <sup>1</sup> Ortak et al. indica o papel fundamental de enzimas antioxidantes, alteradas no ceratocone, na eliminação da luz ultravioleta (UV). Rabinowitz evidencia o ato de coçar os olhos e o uso de lentes de contato a uma maior liberação de interleucina-1 pelo epitélio corneano. <sup>3</sup> Mcmonnies et al. relaciona o dobramento da curvatura da córnea a um processo degenerativo da córnea, envolvendo desarranjo de substâncias e deslizamento de fibras de colágeno, à fricção ocular. <sup>8</sup>

Em relação ao diagnóstico, a suspeita dá-se na adolescência, mediante queixa de alterações visuais, como borramento ou distorção (Figura 4), associado a trocas frequentes de óculos e pouca tolerância ao uso de lentes de contato. <sup>1, 3</sup> Conforme a doença progride, a característica principal passa a se apresentar, que é o formato em cone da córnea, acompanhado de astigmatismo irregular e miopia, com conseqüente redução da acuidade visual, geralmente unilateralmente. <sup>10</sup> Essas alterações podem passar despercebidas, visto que ocorrem conduzidos como um erro refrativo qualquer, devido à semelhança sintomatológica. <sup>1, 8</sup> Dessa forma, o rastreamento topográfico de córnea torna-se essencial nesse período, visto que é o meio de demonstrar as primeiras alterações da doença. <sup>1, 3, 8</sup>

Figura 7 - Diferença visual significativa



Fonte: HOB - Hospital do Olho de Blumenau. 2021 <sup>13</sup>

Outros exames que permitem a percepção dos sintomas iniciais são a retinoscopia e a ceratometria, com achados de reflexo em “tesoura”, muito sugestivo de Ceratocone, e astigmatismo irregular com meridianos principais distanciando 90° um do outros, respectivamente. <sup>1, 3</sup>

Conforme ocorre a progressão da doença, novas alterações vão se apresentando. Entre elas estão o sinal de Munson, anel de Fleischer, sinal de Rizzuti, estrias de Vogt e hidropsia. O quadro progride de acordo com o grau de acometimento e de desorganização celular da córnea, alcançando o ápice da gravidade quando ocorre a rotura e dobra, com conseqüente rompimento, da membrana de Descemet, como descrevem Moussa et al. <sup>3</sup>

A partir da análise clínica, é possível realizar a classificação do grau/estágio da doença, que pode ser feito pelo sistema Amsler-Krumeich, através da inclinação do eixo horizontal do ceratômetro, pela classificação de Cunha, que utiliza critérios clínicos e a curvatura média da córnea, e também há a classificação conforme o grau evolutivo e a aparência videoceratoscópica. <sup>1, 3</sup>

A classificação de Amsler estagia conforme a severidade, com o I indicando uma curvatura excêntrica, miopia e/ou astigmatismo induzido menor que 5 dioptrias e ceratometria média central menor que 48 dioptrias; o II miopia e/ou astigmatismo induzido de 5 a 8 dioptrias, ceratometria média central < 53 dioptrias, ausência de cicatriz e espessura mínima da córnea maior que 400 µ; estágio III com miopia e/ou astigmatismo induzido de 8 a 10 dioptrias, ceratometria média central entre 53 e 55 dioptrias, ausência de cicatriz e espessura mínima da córnea de 300 a 400 µ; e estágio IV com refração imensurável, ceratometria média central maior que 55 dioptrias, cicatriz central na córnea e espessura mínima da córnea de 200 µ. <sup>3</sup>

A classificação de Cunha foi idealizada em 2002 e classifica o ceratocone em grau I, quando o desconforto visual é leve, a acuidade visual com correção ≤ 20/30 na escala de Snellen e curvatura corneana média menor que 48 dioptrias com distorção das miras ceratométricas; grau II com desconforto moderado, acuidade visual com correção ≤ 20/50 dioptrias e curvatura corneana média de 48 a 52 dioptrias, com maior distorção das miras ceratométricas; grau III que engloba uma acuidade visual com correção ≤ 20/60 com curvatura corneana média de 54 a 58 dioptrias e presença de estrias de Vogt e afilamento dos ápices; e grau IV, quando há acuidade visual com correção ≤ 20/200, curvatura corneana média maior que 58 dioptrias com opacidades,



cicatrizes e rupturas da membrana de Descemet. <sup>1</sup>

Já conforme o grau evolutivo, pode ser classificada como incipiente/frusta, quando há leituras ceratométricas menores que 45 dioptrias em ambos os meridianos; moderado, quando leituras entre 45 e 52 dioptrias nos meridianos; avançado, na presença de leituras entre 52 e 62 dioptrias nos meridianos; e severo, quando leituras maiores que 62 dioptrias nos meridianos. Já em relação ao videoceratoscópio, é classificado de acordo com a localização, podendo ser do ápice do cone, central simétrico, central assimétrico, central indefinido, periférico superior, periférico inferior e periférico indefinido. <sup>1</sup>

Diversos tipos de exames de imagem são utilizados para identificar o ceratocone, principalmente em suas fases insipientes, cada um com suas especificidades. O ceratoscópio foi o primeiro a surgir, na década de 1980, sendo substituído em seguida pela vídeoceratoscopia e, subsequentemente, pela topografia corneana baseada nos discos de Plácido (Figura 5), que avalia a superfície corneana anterior e é o mais sensível para detectar sintomas iniciais, segundo Wheeler et al. Já a superfície posterior passou a ser avaliada com o advento da tomografia de Scheimpflug, o ultrassom de alta frequência e a tomografia de coerência óptica, que possui diversos modelos, devendo-se sempre considerar o efeito das alterações epiteliais da estrutura na avaliação tomográfica. <sup>3, 7, 11</sup>

Figura 8 - Topografia corneana baseada em disco de plácido

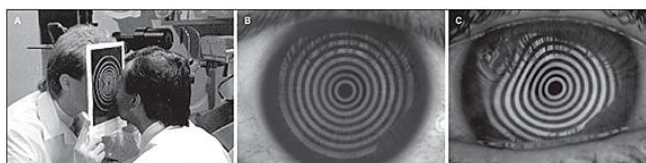


Figura 1 - (A) Método subjetivo inventado por Plácido [Plácido, 1880] e que se tornou padrão nos aparelhos computadorizados usados hoje em dia; (B) uma córnea aproximadamente regular; (C) uma córnea bastante distorcida

Fonte: SciELO. 2015 <sup>18</sup>

Saad A, Gatinel D. descrevem o Orbscan (Figura 6), primeiro tomógrafo corneano, como um método de boa sensibilidade ao diagnóstico de formas precoces. Demir S. et al. Indica o Galilei Dual Scheimpflug Analyzer como um tomógrafo útil para diferenciação de córneas normais das afetados pelo ceratocone. O Pentacan é um sistema que permite reconstruir tridimensionalmente da córnea junto do segmento anterior, tendo índices para diagnóstico, como o Belim-Ambródio Enhance Ectasia Display e o Pentacan Random Forrest Index, que auxiliam a identificação de formas



iniciais da doença. 3, 7, 15

Figura 6 - Aparelho ORBSCAN



Fonte: Instituto de Microcirurgia Ocular. 2021 <sup>14</sup>

Sedaghat MR et al. descrevem o Corvis ST, que utiliza dados biomecânicos, como de alta acurácia diagnóstica. A Tomografic Biomechanical Index é um método com maior capacidade para diagnóstico em pacientes suscetíveis. A Tomografia de Córnea Segmentar com Ultrassom de Ala Frequência é útil para avaliação individual de cada camada corneana. <sup>7</sup>

Outros métodos úteis para o diagnóstico são a aberrometria ocular, baseada no exame de wavefront, utilizado na investigação de casos suspeitos, como na forma frusta, e a microscopia confocal, que demonstra alterações celulares encontradas na córnea, como espessamento dos nervos sub-basais. <sup>7</sup>

O tratamento do ceratocone pode variar desde adaptações clínicas até métodos cirúrgicos, a depender do grau da doença. Inicialmente, a terapia é realizada com o uso de óculos associado ao controle de alergia e da inflamação corneana, se presentes. <sup>1, 16</sup> Essas estratégias em casos precoces podem reabilitar casos de astigmatismo regular e baixos graus de astigmatismo irregular, visto que a queixa inicial do paciente é a redução da acuidade visual. Conforme as irregularidades da córnea impossibilitam a correção ao uso de óculos, inicia-se o uso de lentes de contato rígidas gás-permeáveis. <sup>1, 8</sup>

As lentes gás-permeáveis são as mais utilizadas e se apresentam como a forma mais eficaz para reabilitação visual, com estimativas de 74 a 87% de sucesso, permitindo a adoção de uma estratégia altamente eficaz e com baixa invasividade, porém depende de uma adaptação por parte do paciente. Elas geram regularização da curvatura corneana, além de corrigir aberrações e possuírem alta permeabilidade ao oxigênio. <sup>1, 8,</sup>

<sup>16</sup> Além disso, há dois tipos de lentes, a monocurva e a bicurva, com a segunda

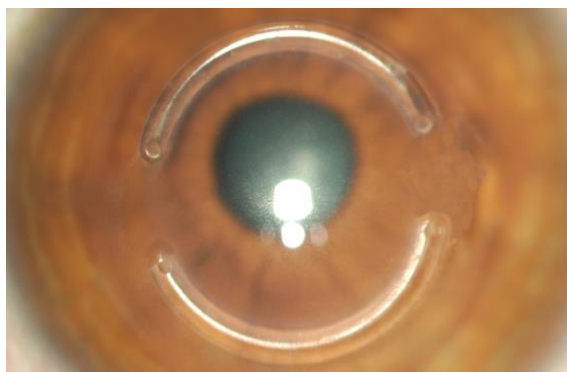
demonstrando melhores resultados, segundo estudo, em casos avançados e de localização central, além de menor redução da acuidade visual.<sup>17</sup>

Mrazovac et al. evidencia, através de estudo retrospectivo, uma maior melhora visual ao uso de lentes de contato em relação aos óculos. Além disso, no mesmo estudo foi observado melhora ao uso de lentes rígidas gás-permeáveis frente ao uso de lentes semi-gás permeáveis, rígidas-flexíveis gás permeáveis e de polimetilmetacrilato.<sup>8</sup>

Conforme as estratégias menos invasivas deixam de ser suficientes para a correção do distúrbio, os anéis intraestromais apresentam-se como uma boa opção terapêutica. Eles provocam um aplanamento na geometria da curvatura corneana central, em maior grau conforme a maior espessura dos segmentos, propiciando uma atenuação do erro refrativo e da ceratometria média, com conseqüente melhora da acuidade visual, além de reduzir as aberrações ópticas. Esses instrumentos surgiram em 1986, com intuito inicial de corrigir defeitos refrativos, e o modelo mais utilizado no Brasil é o anel de Ferrada.<sup>1, 8, 19</sup>

Os anéis intraestromais (Figura 6) podem, de acordo com seu design, classificados em simétricos e assimétricos, sendo que, segundo estudos, o assimétrico apresenta melhores resultados no pós-operatório, com maior correção da acuidade visual, redução ceratométrica e das distorções pelo aplanamento do centro da córnea.<sup>19</sup>

Figura 9 - Representação de um anel devidamente implantado



Fonte: Crome Oftalmologia. 2021<sup>20</sup>

A colocação do anel apresenta-se como uma tentativa de adiar o transplante do tecido corneano nos casos de pacientes sem resposta terapêutica ao uso de métodos não invasivos, sendo uma opção reversível e que preserva algumas características da córnea. O procedimento está mais indicado nos estágios II e IV e tem como contraindicações o ceratocone avançado com ceratometria maior que 75 dioptrias e/ou com opacidade severa da córnea, hidropsia da córnea, infecção local ou sistêmicas

associadas e síndrome de erosão recorrente da córnea. <sup>1</sup>

Porém, quando nem o anel é suficiente para alcançar a estabilização do quadro, o transplante de córnea apresenta-se como a última estratégia terapêutica, com o ceratocone surgindo como a principal indicação do procedimento em adultos jovens. Ele pode ser classificado de acordo com o tipo biológico em autólogo, sendo da própria pessoa, alógeno, entre seres da mesma espécie e xenógeno, quando de espécies diferentes. Enquanto a técnica cirúrgica, pode ser lamelar, com substituição de parte da córnea, penetrante, quando há troca completa, e porção transplantada parcial ou total. <sup>1, 8</sup>

Silva et al. Descreve uma recente predileção por técnicas que preservem tecidos saudáveis, como as lamelares, como o transplante lamelar profundo anterior, uma opção segura e com efeitos similares ao penetrante, porém sem riscos de rejeição endotelial. Mas outras vertentes não foram avaliadas, como opacidades e irregularidades da córnea. <sup>8</sup>

Entretanto, apesar da alta eficácia do procedimento, complicações não estão livres de ocorrer, apesar da baixa prevalência devido os ajustes recentes nas técnicas cirúrgicas. Entre elas estão a rejeição de enxerto, recidiva do ceratocone, danos intraoculares e astigmatismo pós-operatório. <sup>1, 8</sup>

A ceratoplastia penetrante tem seu resultado na melhora da acuidade visual baseado na cicatrização da córnea e redução do astigmatismo de forma gradual, além da idade do receptor, com a cicatrização ocorrendo mais rapidamente em pacientes mais jovens. <sup>1</sup>

Outro método existente é o cross-linking corneano, com intuito de fortalecer o estroma da instabilidade biomecânica, além de permitir a manutenção de enxertos pós-transplantes lamelares e de anéis intraestromais. Entretanto, esse método não tem e mostrado promissora, apesar de sua indicação frontal no ceratocone com progressão documentada. <sup>1, 8</sup>

Em estudo publicado no ano de 2016, foi possível analisar a qualidade de vida de pacientes submetidos à cirurgia em Rondonópolis, no estado de Mato Grosso, após o procedimento. Os seis pacientes entrevistados realizaram a colocação do anel intraestromal e todos relataram melhora substancial em suas qualidades de vida, mesmo com a necessidade de uso concomitante de óculos. <sup>21</sup>

## **CONCLUSÕES OU CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O ceratocone é uma ectasia ocular com diversos fatores etiológicos, como genéticos e ambientais, e que infringe diretamente a qualidade do indivíduo portador. Dessa forma, o diagnóstico precoce, apesar de difícil devido à similaridade a distúrbios refrativos como miopia e astigmatismo, é essencial para a condução dos casos. Sendo assim, o conhecimento dos exames indicados para cada fase da doença é essencial para a identificação das alterações e indicação terapêutica correta, a fim de permitir um acompanhamento adequado da doença e otimizar a qualidade de vida do paciente.

## CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflito de interesses na realização desta revisão de literatura.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopes AC, Pinto AGT, Sousa BA. Ceratocone: uma revisão. Revista de Medicina e Saúde de Brasília [Internet]. 15 de setembro de 2015 [citado 18 de junho de 2021];4(2). Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/5782>
2. Magalhães OA. A genética do ceratocone. 2018 [citado 18 de junho de 2021]; Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/199581>
3. Lopes AG. Análise genética e molecular do ceratocone envolvendo os genes VSX1, SOD1, TIMP3 e LOX. Genetic and molecular analysis of keratoconus involving the VSX1, SOD1, TIMP3 and LOX genes [Internet]. 6 de março de 2018 [citado 18 de junho de 2021]; Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/153175>
4. Ribeiro MD. Mecanismo e desenvolvimento do ceratocone em doenças alérgicas. Sempesq - Semana de Pesquisa da Unit - Alagoas [Internet]. 2019 [citado 18 de junho de 2021];0(7). Disponível em: [https://eventos.set.edu.br/al\\_sempesq/article/view/12039](https://eventos.set.edu.br/al_sempesq/article/view/12039)
5. Vilela L, Rosa AW, Pires RN, Pontes TO, Albuquerque VF, Gomes SO. Alterações Histopatológicas da Córnea em Pacientes Portadores de Ceratocone. SEMPESq - Semana de Pesquisa da Unit - Alagoas [Internet]. 2019 [citado 18 de junho de 2021];0(7). Disponível em: [https://eventos.set.edu.br/al\\_sempesq/article/view/12034](https://eventos.set.edu.br/al_sempesq/article/view/12034)
6. Cruz GKP, Azevedo IC, Carvalho DP, Vitor AF, Santos VEP, Ferreira MA. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes transplantados com córneas em um serviço de referência1. Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]. 8 de junho de 2017 [citado 18 de junho de 2021];25. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/dDx7gXkNYmyyt5JCKTLsXRk/?lang=pt>
7. Hilgert GSL, Júnior NBS, Esporcatte LPG, Sturzeneker R. Diagnóstico do ceratocone: um artigo de revisão. Rev. Bras Oftalmol. :6.
8. Neiva FGC. Terapêuticas Em Ceratocone: Uma Revisão Sistemática. Therapeutic Keratoconus: A Systematic Review [Internet]. 10 de junho de 2016 [citado 18 de

- junho de 2021]; disponível em >  
<http://rosario.ufma.br:8080/jspui/handle/123456789/2767>
9. Leão EV. Detecção do ceratocone através das imagens do Corvis ST® [Internet]. Universidade Federal de Pernambuco; 2019 [citado 18 de junho de 2021]. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/33694>
  10. Besborodco A. Genética de ceratocone: Estudo genético e molecular de uma família brasileira [Internet] [Mestrado em Aconselhamento Genético e Genômica Humana]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2019 [citado 18 de junho de 2021]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41136/tde-16042019-140551/>
  11. Coelho J, Casal I, Neves LM, Gomes M, Oliveira L. Desmascarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone. Rev bras.oftalmol. fevereiro de 2019;78:22–6.
  12. Como evitar o ceratocone? A doença tem prevenção? [Internet]. IOA. 2016 [citado 8 de julho de 2021]. Disponível em: <https://ioa.com.br/como-evitar-o-ceratocone-doenca-tem-prevencao/>
  13. HOB – Hospital de Olhos de Blumenau | Ceratocone [Internet]. [citado 8 de julho de 2021]. Disponível em: <https://hob.med.br/voce-sabe-o-que-e-ceratocone/>
  14. Instituto de Microcirurgia Ocular. Topografia Corneana e Tomografia do Segmento Anterior [Internet]. [citado 8 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.imo.pt/exames/topografia-corneana/>
  15. Silva ISM, Botteon CS. Análise clínica, terapêutica e dos parâmetros tomográficos de pacientes portadores de ceratocone atendidos na Fundação Hilton Rocha. Rev bras.oftalmol. fevereiro de 2018;77:30–3.
  16. Ambrósio R, Lopes B, Amaral J, Correia FF, Canedo ALC, Salomão M, et al. Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade. Rev bras.oftalmol. 13 de maio de 2019;78:81–5.
  17. Coral-Ghanem C, Alves MR. Avaliação comparativa da adaptação de lentes de contato rígidas gás-permeáveis Monocurvas e Bicurvas (desenho Soper-McGuire) em pacientes portadores de ceratocone: um estudo prospectivo e randomizado. Arq Bras Oftalmol. junho de 2008;71:328–36.
  18. Carvalho LAV, Bruno OM. Técnicas diferentes para análise de imagens de Plácido podem melhorar precisão da videoceratografia. Arq Bras Oftalmol. dezembro de 2005;68:797–805.
  19. Siqueira MAV, Polo J, Gomes MB, Moreira H. Anel corneano intraestromal assimétrico no tratamento do ceratocone. Arq Bras Oftalmol. outubro de 2010;73:454–8.
  20. Centro de Referência em Oftalmologia e Medicina Especializada. Anel Intraestromal - Crome Oftalmologia [Internet]. [citado 8 de julho de 2021]. Disponível em: <https://cromeoftalmologia.com.br/cirurgias/anel-intraestromal/>
  21. Miranda ALC de, Szerwieski LLD, Ferreira MD, Miranda MC de, Cortez LER. Perception and quality of life of patients after surgery keratoconus. Revista Brasileira de Oftalmologia. 2016;75(5):365–9.

# FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE POR SEPSE

## SEPSE PREDICTORS MORTALITY FACTORS

*Paulo Eduardo R. Martins<sup>1</sup>; Flávio Eduardo F. Morgado<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO-Centro Universitário Serra dos Órgãos; perisk1992@hotmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** A sepse constitui um grave problema de saúde na atualidade, sendo caracterizada por um desequilíbrio entre a resposta sistêmica inflamatória e anti-inflamatória, em resposta a infecção. Constitui a principal causa de morte em leitos de UTI no país. **Objetivo:** Determinar quais fatores e protocolos melhor predizem a mortalidade de pacientes sépticos. **Métodos:** Revisão bibliográfica na base de dados EBSCOhost utilizando os descritores “Sepsis Predictors” no título, para artigos publicados nos últimos 5 anos. Foram encontrados 54 artigos, tendo sido eleitos 15 artigos após a leitura de seus resumos para compor a presente revisão. **Resultado:** O score SOFA demonstrou melhor preditor de mortalidade intrahospitalar, quando comparados a qSOFA, APACHE II e SIRS em pacientes com diagnóstico de sepse. Contudo, tais ferramentas apresentam baixo desempenho individual, aumentando significativamente sua capacidade diagnóstica e prognóstica em pacientes sépticos quando acrescido da dosagem de lactato. Das análises laboratoriais, o lactato sérico foi o que mais se destacou como marcador prognóstico em sepse. Analisados em conjunto, os score SOFA, sSOFA, SIRS acrescidos dos valores de lactato sérico, são os melhores preditores de mortalidade nestes pacientes. **Conclusão:** O lactato acima de 4 mmol/L e score SOFA presentes são os maiores preditores independentes para mortalidade por sepse.

**Descritores:** sepse, preditores, epidemiologia, mortalidade.

### ABSTRACT

**Background:** Introduction: Sepsis is a serious health problem today, characterized by an imbalance between the systemic inflammatory and anti-inflammatory response in response to infection. It is the leading cause of death in ICU beds in the country. **Mains:** To determine which factors and protocols best predict mortality in septic patients. **Methods:** Literature review in the EBSCOhost database using the descriptors



“Sepsis Predictors” in the title, for articles published in the last 5 years. 54 articles were found, and 15 articles were chosen after reading their abstracts to compose this review.

**Results:** When compared, the SOFA score demonstrates the best predictor of in-hospital mortality in patients diagnosed with sepsis, when compared to qSOFA, APACHE II and SIRS. However, these tools are low, when added with lactate, they complacently increase their diagnostic and prognostic capacity in septic patients. From laboratory analyses, serum lactate was the most prominent as a prognostic marker in sepsis. Taken together, the SOFA, sSOFA, SIRS scores plus serum lactate values are the best predictors of patient reasoning. **Conclusion:** Lactate above 4 mmol / L and SOFA score have the highest independent predictors for sepsis mortality.

*Keywords: sepsis, predictors, epidemiology, mortality.*

## INTRODUÇÃO

A sepse é definida como uma resposta sistêmica a uma doença infecciosa, podendo esta ser causada por bactérias, vírus, fungos ou protozoário. Esta afecção é causada por um desequilíbrio entre a resposta inflamatória e anti-inflamatória à qual culmina em disfunções orgânicas, sendo uma doença com ampla variação clínica e curso clínico heterogêneo devido à presença de diferentes fatores, como origem do local de infecção, virulência do agente etiológico, estado de competência imunológica do paciente, entre outros.<sup>1,2</sup> É a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva (UTI), variando sua incidência entre 20-80%. Cerca de um quarto a um terço dos pacientes de unidades de terapia intensiva desenvolvem sepse na admissão ou nos dias subsequentes.<sup>3</sup>

Esta enfermidade é responsável por 24% a 32% dos custos totais de uma UTI. A mortalidade elevada de sepse no Brasil é explicada por desconhecimento dos sinais de alerta de gravidade associados a quadros infecciosos entre os profissionais da saúde, carência de leitos de terapia intensiva, particularmente na rede pública, desconhecimento de medidas iniciais de tratamento.<sup>4</sup>

A fim de enfrentar a sepse como um problema, em 2012, a Global Sepsis Alliance (GSA) criou o primeiro Dia Mundial da Sepse (WSD) que tem o objetivo de aumentar a importância da sepse entre leigos, profissionais da saúde e políticos, e também incentivar programas de melhorias para identificação e tratamento precoce desta afecção. Esse projeto culminou em aprovações de resolução pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a qual reconhece a sepse como uma grande ameaça à vida. Desta forma,



diversos recursos são criados para prevenir, reconhecer e tratar tal enfermidade, que pode ser diagnosticada por meio de pelo menos três índices: SOFA (qSOFA), SIRS e APACHE2.. Quanto maior o valor destes índices para um paciente específico, maior a probabilidade de ocorrência de mortalidade.

O índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que demonstra a presença de disfunção orgânica, atribui uma nota de 0-4 para cada um dos seguintes parâmetros: (1) contagem de plaquetas, (2) relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, (3) bilirrubinas, (4) escala de coma de Glasgow (5) débito urinário ou valor de creatinina e (6) pressão arterial e necessidade de aminas vasoativas. O resultado da soma de todos os parâmetros avaliados, quando maior ou igual a dois, é considerado como diagnóstico de sepse em pacientes com infecção presumida ou confirmada.

O qSOFA (quick SOFA) é um escore clínico que avalia: (1) Pressão arterial sistólica (PAS) <100 mmHg; (2) Glasgow < 15; (3) Taquipneia > 20irpm, sendo a presença de dois critérios positivos preditor positivo para mortalidade dentro de 28 dias após a internação hospitalar. Contudo tem baixa sensibilidade diagnóstica, em contraste com o SOFA.

O critério SIRS (Síndrome da Resposta Sistêmica Inflamatória) foi proposto para avaliar a resposta inflamatória orgânica frente a quaisquer agressões sistêmicas de origem infecciosa ou não-infecciosa<sup>5</sup> para a avaliação de pacientes com sepse com repercussões cardiocirculatória sistêmica decorrente de infecção presumida ou confirmada. O critério SIRS avalia: (1) Temperatura aferida >38° C ou < 36° C; (2) Taquipneia > 20 irpm; (3) Taquicardia > 90 bpm; (4) Leucócito total >10.000 cel/mm<sup>3</sup> ou < 4.000 cel/mm<sup>3</sup> e/ou desvio à esquerda, com leucócitos imaturos (mielócitos, metamielócitos e bastonetes) representando mais que 10% dos leucócitos totais. A presença de dois ou mais dos critérios supracitados é o mais sensível instrumento diagnóstico para sepse em paciente com infecção presumida ou confirmada, sendo também ferramenta utilizada na predição mortalidade por choque séptico.<sup>5</sup>

O APACHE2 é sistema médico de classificação que determina os índices de gravidade de um paciente internado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), que 12 parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo eles: (1) Temperatura < 36 °C ou > 38,4 °C;(2) Frequência respiratória > 24 irpm ou < 12 irpm ; (3) frequência cardíaca > 109 bpm ou < 70 bpm ;(4) Ph < 7,30 ou > 7,49 ;(5) ; (6) Leucócitos totais <3.000 cel/mm<sup>3</sup> ou > 15.000 cel/mm<sup>3</sup> ; (7) Pressão arteria média <75 mmHg ou > 110 mmHg; (8) Sódio < 130 mmol/L ou > 150mmol/L ; (9) Potássio < 5,0 mmol/L ou >

5,5mmol/L; (10) Creatinina < 0,6 mg/dL ou > 1,4 mg/dL; (11) Hematócrito < 46% ou > 49.9% ;(12) FiO2 e oxigenação.<sup>1,2</sup>

Além destes, biomarcadores como lactato sérico, proteína C reativa (PCR), albumina sérica, dentre outros, são utilizados para monitoramento da condição clínica dos pacientes com infecção grave com comprometimento circulatório sistêmico.<sup>1</sup>

Este trabalho visa abordar fatores preditivos atrelados à mortalidade por sepse, por constituir agravo grave com alto ônus de recursos em saúde pública.

## OBJETIVOS

Delinear quais os fatores preditores mais confiáveis para detectar a possível mortalidade hospitalar a partir da avaliação clínica e laboratorial de pacientes sépticos.

## MÉTODOS

Revisão bibliográfica realizada através da base de dados EBSCOhost, para artigos contendo os descritores “Sepsis” e “Predictors” em seu título, publicados nos últimos 5 anos, com texto completo disponível nesta plataforma.

Foram localizados inicialmente 85 artigos, que, após a remoção dos itens duplicados, redziu-se para 54 estudos. A partir da leitura dos resumos dos artigos remanescentes, foram descartados todos os estudos compostos por amostra de pacientes sépticos por SARS-CoV-2, dadas as características excepcionais e inúmeras variáveis que inferem diretamente nas predições dos índices de mortalidade, e, aqueles em que a amostragem populacional analisada fosse composta unicamente por pacientes neonatais e infantis, e incluídos os estudos que apresentaram assunto que abordasse a presença de fatores preditores de morbimortalidade em pacientes sépticos.

## RESULTADOS

A partir desta avaliação foram escolhidos 15 estudos pertinentes para composição da presente revisão de literatura, conforme apresentado na Tabela 1, que fornece o quadro sinóptico de sua relevância para a discussão dos objetivos deste artigo.

**Tabela 1:** Artigos selecionados para compor a presente revisão

AUTOR	ANO	TÍTULO	RELEVÂNCIA
Alataby	2021	of Lactate, Troponin, and N-Terminal Pro-B-Type Peptide Are Predictors of Mortality in Patients with Sepsis Shock: A Retrospective Cohort Study.	Biomarcador preditor de mortalidade por sepse

Hagiwara	2021	Predictors of severe sepsis-related in-hospital mortality based on a multicenter cohort study: The Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis, and Trauma study	Biomarcadores e score preditores de mortalidade por sepse
Krishna	2021	istribution Width As a Predictor of Mortality in Patients	Biomarcador preditor de mortalidade por sepse
Anau-Barrés	2019	Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients	Biomarcador preditor de mortalidade por sepse
Hsiao	2019	$\alpha$ -1-Acid Glycoprotein Concentration as an Outcome Predictor in Adult Patients with Sepsis	Biomarcador preditor de mortalidade por sepse
Liu	2019	Prognostic Accuracy of the Serum Lactate Level, the SOFA Score and the qSOFA Score for Mortality Among Adults with Sepsis	Biomarcadores e score preditores de mortalidade por sepse
Fernando	2018	Helpful Only When Elevated: Initial Serum Lactate in Stable Emergency Department Patients with Sepsis is Specific, but Not Sensitive for Future Deterioration	Biomarcador preditor de mortalidade por sepse
Kelly	2018	Combined Biomarkers Predict Acute Mortality Among Critically Ill Patients WitSuspected Sepsis	Biomarcadores preditores de mortalidade por sepse
Qi	2018	Identification of Risk Fctors for Sepsis-associated Mortality by Gene Expressionprofiling Analysis	Biomarcadores preditores de mortalidade por sepse
Boulos	2017	Predictive Value of Quick Sepsis-Related Organ Failure Scores following Sepsis-Related Medical Emergency Team Calls: A Retrospective Cohort Study	Score preditor de mortalidade por sepse
Dellinger	2017	Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock	Score e biomarcadores preditores de mortalidade por sepse
Kim	2016	tive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Directed Therapy.	Score para predição de mortalidade por sepse
Lee	2016	Value of Lactate and Central Venous Oxygen Saturation Resuscitation in Sepsis Patients	Biomarcadores preditores de mortalidade por sepse

Liu	2016	Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department.	Biomarcador preditor de mortalidade por sepse
Yin	2016	Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study	Biomarcadores preditores de mortalidade por sepse

## DISCUSSÃO

Existem diversos *scores* e biomarcadores disponíveis para avaliação do paciente internado com suspeita ou diagnóstico de sepse, sendo sua aplicação, conforme orientada pelos protocolos hospitalares, de suma importância na predição de desfechos adversos, e, até mesmo na orientação de condutas a serem delineadas. Dentre estes, encontram-se:

1. Score SOFA, qSOFA, APACHE II e SIRS
2. Biomarcadores lactato, albumina e PCR;
3. APS, APT, IL-6, interferon, RDW e análise eritrocitária.

## USO DO SOFA, QSOFA, SIRS E APACHE2

O qSOFA é um escore utilizado para identificar pacientes adultos com suspeita de infecção à beira leito, que provavelmente desenvolverão desfechos negativos. Sua criação foi baseada no escore SOFA que, por sua vez, avalia de uma forma mais abrangente a existência de danos aos sistemas respiratório (índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), cardiovascular (pressão arterial), hepático (bilirrubina sérica), renal (creatinina sérica e/ou débito urinário), nervoso (escala de coma de Glasgow) e de coagulação (dosagem de plaquetas) de acordo com critérios clínicos e laboratoriais.<sup>5</sup> Consiste de três critérios:

1. Frequência respiratória  $\geq 22$ /min;
2. Rebaixamento do nível de consciência;
3. Pressão sistólica  $\leq 100$  mmHg<sup>2,6</sup>

Já a SIRS é um estado inflamatório que afeta o corpo inteiro, caracterizado pela resposta do organismo a uma injúria infecciosa ou não infecciosa. É definido pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios:

1. Temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
2. Frequência cardíaca  $> 90$ /min;
3. Frequência respiratória  $> 20$ /min ou PaCO<sub>2</sub>  $< 32$  mmHg;

4. Contagem de leucócitos  $> 12.000/\text{mm}^3$  ou  $< 400/\text{mm}^3$  ou  $> 0\%$  de células imaturas.<sup>2,3</sup>

Estudo do tipo coorte realizado por Boulos<sup>7</sup> no ano de 2017, com o objetivo de comparar o valor preditivo para mortalidade dos escores qSOFA e SIRS para predição de mortalidade em um período de 28 dias, demonstrou que, dos 646 pacientes que integraram a amostra, aqueles com qSOFA positivo tiveram 3 vezes mais risco de mortalidade em 28 dias quando comparado àqueles com qSOFA negativo. Além disso, o qSOFA apresentou melhor desempenho para predição de mortalidade em 28 dias do que o SIRS, embora ambos apresentem baixa razão de chance. O qSOFA teve sensibilidade fraca quando utilizado como ferramenta única para diagnóstico de sepse, devendo ser investigado como parte de uma gama de parâmetros que incorpore outras variáveis clínicas.

Análise retrospectiva delineada por Arnau-Barrés *et al.*<sup>8</sup> com amostra composta por pacientes idosos ( $>$  ou  $= 65$  anos) admitidos com sepse em Barcelona, no período de janeiro de 2016 a junho de 2017, demonstrou que, o APACHE2 positivo está presente em proporção significativamente maior nos pacientes que evoluíram com óbito em até 30 dias. Digno de nota e em consonância com outros estudos,<sup>9</sup> o qSOFA demonstrou desempenho insatisfatório como preditor de mortalidade em pacientes idosos.

Um estudo de coorte multicêntrico com autoria de Hagiwara *et al.*<sup>10</sup> concluiu que o *score*

SOFA (OR 1.092; IC 95% 1.012 - 1.179;  $p=0.026$ ) apesar de ser considerado um preditor de mortalidade intra-hospitalar para pacientes adultos com sepse, não demonstrou resultados significativos quanto a certeza disso. Suas modificações SOFA<sub>r</sub> e  $\delta$ -SOFA podem aumentar a sensibilidade da ferramenta para avaliação prognóstica. Quando o objetivo é prever o desfecho mortalidade o *score* SOFA neste estudo, demonstrou mais adequados para avaliação preditiva de mortalidade do que o APACHE2 (OR 1.067; IC 95% 1.041 - 1.093;  $p < 0.001$ ), embora ambos tragam razoáveis incertezas quanto ao desfecho.

## **USO DOS BIOMARCADOS LACTATO, ALBUMINA E PCR**

Segundo a diretriz Surviving Sepsis Campaign<sup>11</sup>, o lactato é um marcador de hipoperfusão tissular quando acima de 1,0 mmol/L, sendo um importante parâmetro para avaliar a necessidade de ressuscitação hídrica quando  $\geq 4,0$  mmol/L.

Para os valores de lactato  $\geq 2.0$  mmol/L houve aumento significativo na

sensibilidade (de 27,4% para 67,1%), com redução na especificidade (de 97,5% para 66,4%), em relação ao limite arbitrário de 4,0 mmol/L, e, pacientes com lactato  $\geq 2.0$  mmol/L tiveram o dobro de chance de deterioração do quadro com relação àqueles com lactato  $< 2.0$  mmol/L. No entanto, este limite não foi sensível o suficiente na determinação de deterioração futura, enfatizando o poder do lactato elevado para prever deterioração, mas sem excluir a possibilidade deste na presença de lactato normal. Além disso, houve um aumento na taxa de detecção às custas de uma maior taxa de erro no diagnóstico, mostrando-se uma ferramenta de diagnóstico razoável, deficiente em prever deterioração futuras e mortalidade intra-hospitalar entre pacientes idosos com sepse.

Para valores de lactato entre 2.0-3.9 mmol/L, foi observado tendência à declínio do estado clínico geral nos pacientes idosos. Além disso, houve um incremento na sensibilidade (de 27,4% vs 39,3%) às custas de uma redução da especificidade (de 97,5% vs 68,6%), em relação ao limite arbitrário de 4,0 mmol/L. Com relação aos valores de lactato  $\geq 2$  mmol/L, houve uma redução significativa na sensibilidade do exame (27,8% de redução), com discreta elevação na especificidade do mesmo (2,2% de aumento).<sup>11</sup> Sendo assim, um valor de lactato acima de 4 mmol/L é melhor preditor para deterioração e mortalidade intra-hospitalar em pacientes idosos com sepse, enquanto que valores de lactato acima de 1 mmol/L são mais sensíveis ao diagnóstico, apesar de apresentar grande incerteza o predizer desfecho nestes pacientes.

Fernando *et al.*<sup>12</sup> demonstrou que a hiperlactatemia é realmente um fator preditivo para deterioração futura na população estudada. No entanto, valores baixos de lactato são pouco sensíveis para deterioração futura, com baixo valor de verdadeiros negativos. Assim, enquanto um valor alto de lactato é preocupante, níveis baixos não permitem a exclusão de deterioração futura, não sendo, portanto, considerado como um fator tranquilizador.

Estudo realizado por Liu *et al.*<sup>13</sup>, separou 1.865 pacientes sépticos em dois grupos: o primeiro com lactato sérico  $< 3,225$  mmol/L; e o segundo com lactato sérico  $\geq 3,225$  mmol/L. Concluiu que o primeiro grupo apresentou melhores taxas de sobrevivência a curto e longo prazo, com taxas de mortalidade intra-hospitalares menores, após 30 dias, 90 dias e 1 ano.

Mesmo assim, o lactato sérico elevado pode ser considerado elemento chave na avaliação de pacientes com suspeita e/ou diagnóstico de sepse, devido às características ímpares como baixo custo de análise, simplicidade técnica,

acessibilidade, razoável sensibilidade para diagnóstico e predição de mortalidade. Quando alterado, o valor do lactato sérico à admissão guarda relação diretamente proporcional com os índices de mortalidade, indicando que, quanto maior seu valor, piores podem ser os desfechos.<sup>9</sup>

Valores de lactato sérico superiores a 4 mmol/L apresentam especificidade elevada (80.4%; IC 95% 80.1%-89.6%;  $P < 0,05$ ) para predição de mortalidade hospitalar em amostra composta por pacientes normotensos internados com diagnóstico de sepse, com importante incremento no risco de mortalidade (OR 3.19; IC 95% 1.98-5.14;  $p = 0.00006$ ).<sup>14</sup> Quando combinado com o *score* qSOFA, a elevação do lactato sérico (OR 6.74; IC 95% 6.50-6.99;  $p < 0.001$ ) apresenta capacidade preditiva para mortalidade hospitalar comparável ao *score* SOFA (OR 6.95; IC 95% 6.71-7.19;  $p < 0,001$ ).<sup>9</sup>

O valor do lactato sérico de admissão (OR 1.10; IC 95% 1.05-1.14;  $p < 0.001$ ), e *score* SOFA (OR 1.12; IC 95% 1.07-1.18;  $p < 0.001$ ) são preditores independentes para mortalidade por sepse em até 180 dias após admissão hospitalar<sup>15</sup> apresentando incremento de apenas 10% a 12% no risco mortalidade, com intervalos de confiança muito próximos, o que é considerado baixo para um indicador preditivo em pacientes normotensos com sepse.

Além disso, como demonstrado por Lee *et al.*<sup>16</sup> em um estudo de coorte unicêntrico de pacientes com sepse grave ou choque séptico, o valor de lactato sérico (OR 5.0; IC 95% 2.9-8.6;  $p < 0.01$ ) após a 6ª hora de reanimação apresentou melhor desempenho como preditor de mortalidade em até 28 dias, quando comparado ao lactato sérico da 1ª hora. Sendo assim, a elevação dos níveis de lactato no sangue parece ser um importante sinal de alarme para falência orgânica, com necessidade de intervenção médica imediata.

Yin *et al.*<sup>17</sup> realizou um estudo na China no ano de 2014 com 116 pacientes com sepse grave para avaliar se os níveis séricos de albumina influenciam na taxa de mortalidade. Como resultado foi observado o papel da hipoalbuminemia como fator de risco para o aumento da mortalidade de sepse, pelo aumento da gravidade da infecção, aumento de outros biomarcadores (ex. TNF-alfa, PCR e procalcitonina) e maiores chances de lesão aguda renal e hepática. Isso provavelmente ocorre pois a infecção pode reduzir a síntese de albumina pelo fígado e aumentar a proteólise. Quando a origem da infecção é abdominal, há ainda mais fatores associados à hipoalbuminemia, como a menor ingestão calórica da nutrição enteral e maior disfunção hepática.



Uma análise retrospectiva realizada no ano de 2016 por Kim *et al.*<sup>15</sup> em Seoul-Korea, buscando mensurar a mortalidade por sepse em 180 dias após admissão hospitalar, demonstrou que o índice PCR/albumina de admissão tem baixíssimo valor preditivo positivo para óbito por sepse (OR 1.06; IC 95% 1.03 - 1.10;  $p < 0.001$ ), resultado considerado casual. No entanto, a sensibilidade [61,08%; (IC 95% 54,06-68,11)], especificidade [61,05%; (IC 95% 56,67%-65,44%)] e acurácia [61,06%; (IC 95% 57,34-64,78)] no mínimo suficientes para predição de prognóstico por sepse por meio desta razão, se mostrando alternativa clínica útil em tal predição quando compara à PCR de admissão, lactato de admissão e PCR/lactato em 72h após internação.

Já a análise realizada por Arnau-Barrés *et al.*<sup>8</sup> concluiu que valores de albumina sérica  $< 2,6$  g/dL presença de PCR alterada (OR: 3.26, IC 95% 1.12 - 9.41,  $p = 0.029$ ) na admissão hospitalar, aumenta em 3 vezes o risco de mortalidade hospitalar em 30 dias por sepse, sendo portanto considerado forte fator de risco.

Tal resultado contrasta com os obtidos em estudo realizado em Seoul-Korea<sup>15</sup>, onde a baixa de albumina (OR 0.90; IC 95% 0.88-0.92;  $p < 0.001$ ) e PCR alteradas (OR 1.002; IC 95% 1.001–1.004;  $p = 0.01$ ) na admissão determinaram risco muito baixo para mortalidade por sepse em 180 dias, com incremento de apenas 2% no risco de mortalidade, não sendo possível chegar a qualquer significação.

A hipoalbuminemia infere diretamente na biodisponibilidade de fármacos, especialmente antibióticos, sendo este mecanismo determinante para sua relação com piores desfechos em pacientes sépticos. Acredita-se que a hipoalbuminemia seja secundária à interferência de fatores inflamatórios como IL-1 em sua produção a nível hepático, de forma que, na síndrome de resposta inflamatória sistêmica sua depleção ocorra proporcionalmente a gravidade do quadro inflamatório.

Apesar da hipoalbuminemia ser um fator de risco para aumento da mortalidade da sepse, não é comprovado que a terapia com albumina humana seja benéfica ao paciente. Logo, é possível deduzir que a hipoalbuminemia é apenas um marcador do processo patológico e não fator de risco de gravidade da sepse, sendo mais efetivo tratar a causa da hipoalbuminemia, como drenagem da fonte de infecção, correção da hipoperfusão com oferta de volume, oferta de nutrientes e redução da inflamação na tentativa de melhorar o prognóstico do paciente.<sup>8,17</sup>

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, ou seja, uma proteína que aumenta quando há presença de inflamação, infecção ou dano tecidual, auxiliando

no diagnóstico, prognóstico e avaliação de sepse, por sua alta sensibilidade.<sup>2,5,15</sup> Em contrapartida, a PCR é um preditor ruim para sepse grave, já que a sua especificidade é baixa, podendo estar elevada em outras situações inflamatórias não infecciosas, como o infarto agudo do miocárdio.<sup>15</sup> Como a sepse grave ocorre devido a uma disfunção imune, com diminuição de substâncias anti-inflamatórias e aumento de substâncias pró-inflamatórias, pode-se observar níveis aumentados de interleucina (IL) - 6 com aumento da taxa de mortalidade associado.<sup>18</sup>

### **USO DE APS, APT, IL-6, INTERFERON, RDW E ANÁLISE ERITROCITÁRIA**

Ao avaliar 9 biomarcadores associados à resposta inflamatória sistêmica nos Estados Unidos, Kelly *et al.*<sup>6</sup> identificaram dois marcadores importantes para o diagnóstico e previsão de mortalidade - Amiloide Sérico P (APS) e o Ativador de Plasminogênio Tecidual (APT), que excederam a capacidade de outros marcadores muito estudados, como o PCR e a procalcitonina.

APS é um componente da imunidade inata, que se liga de maneira dependente do cálcio em células apoptóticas e necróticas. Ela encontra-se diminuída em pacientes que não sobreviveram à sepse quando comparado aos sobreviventes. Já a APT, que é produzida por células endoteliais para converter plasminogênio em plasmina, encontra-se aumentada nos indivíduos que não sobreviveram, além de estar relacionada com complicações como febre hemorrágica.<sup>6</sup>

Um estudo conduzido por Hsiao *et al.* na Tailândia<sup>19</sup> comparou um grupo de pacientes sépticos e um grupo controle sem sepse para avaliar possíveis biomarcadores envolvidos na doença. Do grupo de pacientes com sepse, 81% evoluiu com choque séptico em 24 horas, sendo identificado como principal diferença o aumento significativo de PCR nos pacientes chocados. Os pacientes que não sobreviveram apresentaram níveis séricos maiores de leucócitos, PCR, lactato e alfa-1-glicoproteína ácida (AGP) na admissão do que os sobreviventes, além de maior uso de ventilação mecânica. Nesse estudo também foi possível observar que os valores de AGP diminuem após a terapia antimicrobiana, sendo um bom indicador de cura e o melhor preditor prognóstico, quando comparado aos outros biomarcadores.

Em um estudo observacional prospectivo conduzido por Krishna *et al.*<sup>20</sup> no período de 2018-2020 em hospital terciário no sul da Índia revelou que alterações do RDW (Red Cell Distribution Width) e presença de anemia nas primeiras 72 horas após admissão hospitalar, sendo considerados preditores independentes de mortalidade em 30

dias, sendo que 40% dos pacientes que vieram a óbito apresentavam aumento do RDW ( $p < 0.05$ ). No grupo com redução do RDW houve 5 mortes (16,7%;  $p < 0.05$ ) do total dos óbitos. Foi demonstrado também que, a elevação do RDW é mais forte preditor de mortalidade quando comparado a redução deste, embora ambos estejam associados a tal desfecho.

## CONCLUSÃO

O escore SOFA maior ou igual a 2 apresenta boa sensibilidade em predizer piores desfechos em pacientes com IC, com aumento da mortalidade proporcional ao aumento do escore SOFA. O valor de lactato sérico  $> 4$  mmol/L se correlacionam fortemente com previsibilidade de deterioração do estado clínico, sendo melhor preditor de mortalidade intra-hospitalar quando comparado ao qSOFA.

O qSOFA positivo é maior preditor de mortalidade até 28 dias pós-hospitalização do que presença de SIRS, ambos apresentando baixa razão de risco para mortalidade e baixa sensibilidade para o diagnóstico precoce de sepse.

A dosagem do lactato sérico acima de 4 mmol/L, especialmente na 6ª hora de internação, quando com valores acima da referencial é forte preditor de mortalidade intra-hospitalar por sepse, sendo sua associação a outros marcadores ainda mais sensível.

O PRC é baixo preditor independente de mortalidade, porém incrementa a mortalidade média quando associado a outras ferramentas de maior acurácia, tendo sua aplicação prática em diagnóstico, acompanhamento e auxílio do tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sepse: Um Problema de Saúde Pública. Conselho Federal de Medicina; Sep 2015;4(2):89-98.
2. Boechat AL, Boechat NO. Sepse: Diagnóstico e Tratamento. Jun 2010;8(1):12-23.
3. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Jupiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. Rev Bras Ter Intensiva. Mar 2006;18:9-17.
4. Santos CS, Nunes CP. Sepsis 3: Novas definições, aplicabilidade, vantagens e desvantagens. Rev Bras Med Fam e Comun. Abr 2019;1(1).
5. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto, Azevedo PRC, et al. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica. Sepse: revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. Rev Assoc Med Bras. Mar 1999;45:86-92.
6. Kelly BJ, Lautenbach E, Nachamkin I, Coffin SE, Gerber JS, Fuchs BD, et al. Combined Biomarkers Predict Acute Mortality Among Critically Patients With Suspected Sepsis. Crit Care Med. Jun 2018;46(7):1106-13.

7. Boulos D, Shehabi Y, Moghaddas JA, Birrell M, Choy A, Giang V, et al. Predictive Value of Quick Sepsis-Related Organ Failure Scores Following Sepsis-Related Medical Emergency Team Calls: a retrospective cohort study. *Anaesth Intes Care*. Nov 2017;45(6):688-94.
8. Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R. Serum Albumin is a Strong Predictor of Sepsis Outcome in Elder Patients. *Eur Journ Clin Microbiol & Infec*. Apr 2019;38(4):743-6.
9. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic Accuracy of the Serum Lactate Level, the SOFA score and the qSOFA score for Mortality Among Adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. Apr 2019;27(1):51.
10. Hagiwara A, Tanaka N, Inaba Y, Gando S, Shiraishi A, Saitoh D, et al. Predictors of Severe Sepsis-related in-Hospital Mortality based on a Multicenter Cohort Study: The focused outcomes research in emergency care in acute respiratory distress syndrome, sepsis and trauma study. *Medicine*. Feb 2021;100(8):e24844.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. Feb 2013;41(2):580–637.
12. Fernando SM, Barnaby DP, Herry CL, Gallagher EJ, Shapiro NI, Seely AJE. Helpful Only When Elevated: Initial serum lactate in stable emergency department patients with sepsis is specific, but not sensitive for future deterioration. *J Emerg Med*. Jun 2018;54(6):766–73.
13. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z, Li C-S. Diagnostic Value and Prognostic Evaluation of Presepsin for Sepsis in an Emergency Department. *Critical Care*. Oct 2013;17(5):R244.
14. Alataby H, Nfonoyim J, Diaz K, Al-Tkrit A, Akhter S, David S, et al. The Levels of Lactate, Troponin, and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Are Predictors of Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock: A retrospective cohort study. *Medic Scien Monitor Basic*. Feb 2021;27(1):e927834.
15. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One*. Feb 2015;10(7):e0132109.
16. Lee YK, Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Suh GY, Jeon K. Prognostic Value of Lactate and Central Venous Oxygen Saturation after Early Resuscitation in Sepsis Patients. *PLoS One*. Apr 2016;11(4):1-12.
17. Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A prospective cohort study. *J Intens Care Med*. Dec 2018;33(12):687-94.
18. Qi Y, Chen X, Wu N, Ma C, Cui X, Liu Z. Identification of Risk Factors for Sepsis-associated Mortality by Gene Expression Profiling Analysis. *Mol Med Rep*. Apr 2018;17(4):5350–5.
19. Hsiao S-Y, Lai Y-R, Kung C-T, Tsai N-W, Su C-M, Huang C-C, et al.  $\alpha$ -1-Acid

Glycoprotein Concentration as an Outcome Predictor in Adult Patients with Sepsis.  
BioMed research international. Jun 2019;31(4):74-89.

20. Krishna V, Pillai G, Velickakathu Sukumaran S. Red Cell Distribution Width As a  
Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. Jan 2021;13(1):e12912.

# AUTOTRANSFUSÃO: BENEFÍCIOS E RISCOS

## SELF-TRANSFUSION: BENEFITS AND RISKS

*Luisa Delegave Penedo<sup>1</sup>, Juliana Diniz de Moura<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[luisa\\_penedo@hotmail.com](mailto:luisa_penedo@hotmail.com)

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[julidiniz@icloud.com](mailto:julidiniz@icloud.com)

### RESUMO:

**Introdução:** A transfusão autóloga consiste em um método de reinfusão sanguínea que pode ser coletado por meios variados. Por ser um método que pode salvar vidas de forma menos custosa, altamente disponível e de fácil realização, o conhecimento da autotransfusão se faz necessário, sendo de extrema importância reconhecer os riscos e benefícios do procedimento. **Objetivos:** Objetivo primário: Apresentar os benefícios e os riscos da transfusão autóloga; Objetivo secundário: Comparar o método de transfusão autóloga com a transfusão homóloga. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica através do banco de dados Scielo, Google Scholar e PubMed. **Discussão:** A transfusão autóloga é um método simples e de fácil manuseio que pode ser adaptado tanto em hospitais de pequeno porte quanto de grande porte. É um método com elevada segurança clínica e de baixo custo. As vantagens de reinfundir sangue de forma autólogo em vez de transfundir sangue alogênico são documentadas na literatura. A autotransfusão diminui a transmissão de doenças virais e bacterianas, reações transfusionais e erros transfusionais, além disso, reduz a carga sobre os bancos de sangue de fornecer suprimentos cada vez mais caros quando comparadas com a transfusão alogênica. A autotransfusão apresenta poucas complicações, destaca-se consumo dos fatores de coagulação e plaquetas, sepse, embolia aérea, contaminação e hemólise. **Conclusão:** O método de transfusão autóloga quando comparada a transfusão homóloga apresenta mais vantagens do que desvantagens. Entretanto, não é em qualquer situação que a autotransfusão está indicada. Portanto, é importante conhecimento de ambos métodos e suas características para evitar desfechos desfavoráveis.

**Descritores:** “Transfusão de sangue autóloga” “recuperação de sangue operatório” “procedimentos médicos e cirúrgicos de sangue”

### ABSTRACT:

**Introduction:** Autologous transfusion is a method of blood reinfusion that can be

collected by various means. Because it is a method that can save lives in a less costly, highly available and easy way, knowledge of self-transfusion is necessary, and it is extremely important to recognize the risks and benefits of the procedure. **Aims:** Primary objective: To present the benefits and risks of autologous transfusion; Secondary objective: Compare the autologous transfusion method with the homologous transfusion. **Methods:** A bibliographic review was carried out using the Scielo, Google Scholar and PubMed databases. **Discussion:** Autologous transfusion is a simple and easy to use method that can be adapted in both small and large hospitals. It is a method with high clinical safety and low cost. The advantages of autologously reinfusing blood instead of transfusing allogeneic blood are documented in the literature. Autotransfusion decreases the transmission of viral and bacterial diseases, transfusion reactions and transfusion errors, in addition, it reduces the burden on blood banks to supply increasingly expensive supplies when compared to allogeneic transfusion. Autotransfusion has few complications, including consumption of coagulation and platelet factors, sepsis, air embolism, contamination and hemolysis. **Conclusion:** The autologous transfusion method when compared to homologous transfusion has more advantages than disadvantages. However, it is not in any situation that autotransfusion is indicated. Therefore, it is important to know both methods and their characteristics to avoid unfavorable outcomes.

**Keywords:** *“Blood transfusion, autologous” “operative blood salvage” “bloodless medical and surgical procedures”*

## INTRODUÇÃO

A transfusão autóloga foi utilizada pela primeira vez em animais em 1818 e em humanos no trauma abdominal no ano de 1927<sup>1</sup>. Durante a segunda guerra mundial, a autotransfusão era realizada com um sistema aberto de sucção e feito anticoagulação por meio da hemodiluição ou do uso de citrato, a filtração era feita de forma artesanal com gazes de algodão<sup>1</sup>. No final de 1970 a prática de transfusão autóloga ganhou popularidade, visto que o risco de transmissão de hepatite viral era de até 10% e possível transmissão do HIV por meio de hemoderivados<sup>2</sup>. Em 1874 no Reino Unido foi divulgado o conceito de autotransfusão após tentativa de reinfusão do sangue derramado durante hemorragia pós-parto<sup>1,3</sup>. Dessa forma, muitas vidas foram salvas com esse procedimento<sup>1,3</sup>.

No Brasil, a reinfusão sanguínea foi muito utilizada nos procedimentos cirúrgicos



com o advento de um aparelho estruturado por Cordovil em 1937<sup>1</sup>. Este aparelho captava e filtrava o sangue diretamente da cavidade peritoneal<sup>1</sup>. Porém, o procedimento recorria à equipe preparada, visto que requeria grandes seringas e cubas para aspirar o sangue da cavidade através do aparelho<sup>1</sup>. A medida que fosse preenchida as seringas eram feitas sucessivas injeções na veia do paciente<sup>1</sup>. Devido a técnica exigir que o profissional seja diligente e com a chegada da facilidade da transfusão alogênica houve certo esquecimento da prática de autotransfusão<sup>1</sup>.

A transfusão autóloga consiste em um método de reinfusão sanguínea, onde pode-se reintroduzir o sangue perdido pelo paciente em alguma hemorragia e acumulado nas cavidades<sup>1</sup>. Este pode ser coletado por meios variados e reintroduzido na circulação do indivíduo de forma imediata<sup>1</sup>. Existem diversas vantagens nesse método, como o baixo custo e menor chance de transmissão de doenças, menor possibilidade de desenvolver isoimunização à vários antígenos sanguíneos, menor risco de reações alérgicas e alta disponibilidade quando comparada com transmissão no sangue alogênico<sup>1,4</sup>. Entretanto, existem inconvenientes ligados a autotransfusão, destaca-se consumo dos fatores de coagulação e plaquetas, contaminação, sepse, embolia aérea e a hemólise a qual pode acarretar hemoglobinúria e hipercalemia<sup>1,4</sup>.

Subsistem diversas situações que utilizam de forma rotineira a transfusão autóloga, destaca-se os casos de hemoperitônio e hemotórax, quando o sangue é coletado de procedimentos cirúrgicos, no período pós-operatório quando utiliza sangue que escoar por drenos, no ato operatório quando sangue está contido nos órgãos extraídos<sup>1</sup>. Ademais, cirurgias ortopédicas de grande porte frequentemente necessitam de transfusão sanguínea e cerca de 20% dos casos têm tido relato de eventos adversos no uso de sangue homólogo. Dessa forma, uma das possibilidades para evitar a administração de sangue homólogo é a doação autóloga no período pré-operatório e a recuperação do sangue no período intra ou pós-operatório e reinfusão<sup>4</sup>. Além do trauma e cirurgia ortopédica, a autotransfusão é utilizada em cirurgia obstétricas, cardiovascular e em doenças pulmonares<sup>5</sup>.

Por ser um método que pode salvar vidas de forma menos custosa, altamente disponível e de fácil realização, o conhecimento da autotransfusão se faz necessário, sendo de extrema importância reconhecer os riscos e benefícios do procedimento.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Apresentar os benefícios e os riscos da transfusão autóloga.

### **Objetivo secundário**

Comparar o método de transfusão autóloga com a transfusão homóloga

## **MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão bibliográfica através do banco de dados Scielo, Google Scholar e PubMed. Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: *“Blood transfusion, autologous”*, *“operative blood salvage”*, *“bloodless medical and surgical procedures”* a fim de limitar a busca. Tais descritores foram empregados no site Pubmed, utilizando-se do operador booleano “AND”, sendo encontrados 220 publicações.

Para critério de inclusão, foram selecionados artigos disponibilizados em texto completo gratuitos no idioma inglês e português dentro de um período de 1973 a 2020 e que discorriam sobre os riscos e benefícios da transfusão autóloga. Como critério de exclusão, foram desprezados todos os artigos que não respondia o objetivo do estudo e estavam fora do período estabelecido. Foram selecionados 18 artigos com relevância para o estudo.

## **DISCUSSÃO**

A transfusão autóloga é um método simples e de fácil manuseio que pode ser adaptado tanto em hospitais de pequeno porte quanto de grande porte. É um método com elevada segurança clínica e de baixo custo<sup>1,6</sup>. A transfusão de sangue autólogo pode ser realizada de quatro formas diferentes<sup>6,7,8</sup> (**Tabela 1**).

Tabela 1: Indicações de autotransfusão

Coleta eletiva de sangue pré-operatório, armazenamento e retransfusão durante a cirurgia
Salvamento pré ou pós-operatório pela retransfusão de sangue derramado por drenos de feridas
Flebotomia pré-operatória imediata com hemodiluição artificial simultânea e posterior reinfusão
Recuperação de sangue intraoperatório

Fonte: Saarela E<sup>7</sup>

As vantagens de reinfundir sangue de forma autólogo em vez de transfundir sangue alogênico são documentadas na literatura<sup>4,6,9</sup>. A autotransfusão diminui a transmissão de doenças virais e bacterianas, reações transfusionais e erros transfusionais, além disso, reduz a carga sobre os bancos de sangue de fornecer suprimentos cada vez mais caros<sup>4,6,9</sup>.

A autotransfusão não está restrita à disponibilidade de tipo sanguíneo, são livres

de antigenicidade, ou seja, não provoca sangramentos por coagulopatias induzidas, não produzem bloqueio alveolocapilar, acidose ou necrose tubular, conserva o conteúdo de 2-3 DPG de suas hemácias, não provoca depressão imune e nem aloimunização à vários antígenos sanguíneos, equívocos na tipagem sanguínea ou nas provas cruzadas, dificuldades de conseguir doadores<sup>4,6,9</sup>. Ademais, reduz a necessidade de sangue homólogo em diferentes especialidades<sup>4,6,9</sup>.

A autotransfusão apresenta poucas complicações, porém, destaca-se que o indivíduo com hemorragia está consumindo fatores de coagulação e plaquetas, sendo assim, um fator que está alterado no sangue do mesmo<sup>1</sup>. Somado a isto, há o risco de contaminação e sepse<sup>1</sup>. Pode ocorrer embolia aérea e hemólise, devido a manipulação das hemácias durante o processo de coleta<sup>1</sup>. A hemólise pode ser manifestada por hemoglobinúria e hipercalemia, sendo esta última uma complicação rara e grave<sup>1</sup>.

Um estudo randomizado realizado em 2006 comparou a transfusão autóloga e a alogênica nas pacientes vítimas de trauma abdominal penetrante e concluiu que não houve diferença entre os métodos quanto à taxa de infecção pós-operatória e a mortalidade<sup>1</sup>.

A coagulopatia em indivíduos com sangramento ativo é uma desvantagem para o método de reinfusão<sup>10</sup>. Um estudo de coorte retrospectivo sugeriu que os pacientes do grupo que recebeu transfusão homóloga receberam menos unidade de plasma que os pacientes que receberam apenas transfusão alogênica<sup>10</sup>.

A revisão da literatura atual demonstra que a reinfusão de hemácias coletadas e lavadas não leva diretamente a coagulopatia, entretanto, em qualquer transfusão maciça pode ocorrer coagulopatia dilucional, entretanto, alguns estudos mostram que ocorre em mais de 15 U de sangue autólogo<sup>10</sup>. Bowley DM et.al não mostrou nenhum excesso de coagulopatia no grupo com sangue alôgenico.

Outro ponto negativo em vigor da reinfusão, foi a contaminação<sup>1</sup>. Uma série de casos com 154 pacientes vítimas de trauma submetidos a reinfusão e que receberam sangue contaminado onde uma parte apresentava lesão intestinal concluiu que não houve aumento da morbimortalidade sépticas ou mortalidade em geral<sup>1</sup>.

Com base na literatura existente, o sangue contaminado no ato operatório e lavagem de células pode ser reinfundido sem aumentar o risco de complicações infecciosas<sup>1,10</sup>. Browley et. al mostrou que os pacientes que receberam sangue autólogo não foi mais propenso a sepse que os que receberam sangue homólogo.

Existem doenças que ainda podem ser transmitidas por meio da transfusão sanguínea, como febre do Nilo Ocidental, Parvovírus B19, Babesiose, Doença de Creutzfeldt-Jacob. Estas não são investigadas de forma adequada durante a triagem para possíveis doadores <sup>1</sup>.

O risco de transmissão de infecções homólogas para o HIV (vírus da imunodeficiência humana) está entre 1:40.000 e 1:250.000, no entanto, o risco de obter hepatite não-A, não-B é de 1:100 por unidade transfundida, e isso aumenta de forma proporcional com a quantidade de sangue empregada<sup>4</sup>.

A transfusão homóloga utiliza diversos conservantes que podem produzir reações alérgicas, hipotermia, intoxicação pelo uso de citrato de sódio, excesso de amônia e potássio<sup>1</sup>. Pode ainda alterar a coagulabilidade sanguínea pelo excesso de enzimas no sangue conservado e perpetuar a hemorragia por deficiência de fatores de coagulação<sup>1</sup>.

Existe religião que não permite a transfusão de sangue ou hemoderivados de outros indivíduos, sendo assim a autotransfusão é uma alternativa terapêutica<sup>1,3</sup>.

Um estudo realizado na África do Sul mostrou que a recuperação de sangue intraoperatória reduziu efetivamente a demanda de sangue nos bancos de sangue após trauma abdominal em 30 a 45%<sup>11</sup>.

O custo para assegurar uma certa segurança na transfusão alogênica é alto, estimado em cerca de quinhentos milhões de reais por ano no Brasil<sup>1,3</sup>. Foi realizada uma análise retrospectiva dos indivíduos que foram submetidos ao procedimento de autotransfusão e foi comparado os custos da transfusão sanguínea convencional e da autotransfusão. O custo total de autotransfusão foi de U\$ 63.252,00 e se fosse transfundir a mesma quantidade com hemoderivados o custo seria U\$ 114.523,00. Esse alto custo é referente a redução no número de doadores de sangue, custos altos de mão de obra qualificada e aumento no custo de teste e processamento de sangue<sup>1</sup>.

A transfusão sanguínea de sangue homólogo têm diversos problemas administrativos, logísticos, relacionados a contaminação bacteriana, viral e imunossupressão. Somado a isto existem relatos de outras condições que tem sido associada a transfusão, como lesão pulmonar aguda. A demanda por sangue alogênico tem aumentado e a população de doadores qualificados, dispostos e saudáveis está em declínio<sup>11,12</sup>.

A transfusão de hemoconcentrados pode apresentar diversas complicações

como insuficiência renal, tempo de ventilação prolongado, danos neurológicos, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, infecções respiratórias, infarto do miocárdio e risco de morte<sup>13</sup>.

As hemotransfusões podem resultar em aumento de até 70% na mortalidade pós-operatória de cirurgia cardíaca<sup>13</sup>. Ademais, a hemotransfusão foi associada com aumento dos custos hospitalares por maior permanência hospitalar<sup>13</sup>.

A explicação dos efeitos adversos da transfusão de sangue alogênica é dada pelas inúmeras reações inflamatórias e imunológicas decorrentes da infusão de grandes quantidades de antígenos estranhos na circulação do receptor<sup>13</sup>

A **tabela 2** mostra algumas vantagens e desvantagens comparativas com o método de transfusão alogênica e autóloga.

Tabela 2: As vantagens e desvantagens da transfusão autóloga e alogênica

	<b>TRANSFUSÃO AUTÓLOGA</b>	<b>TRANSFUSÃO ALOGÊNICA</b>
<b>VANTAGENS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor risco de transmissão de doença virais e bacterianas</li> <li>- Menor risco de reações transfusionais como reações alérgicas, sangramento por coagulopatia induzidas, reações imunes</li> <li>- Menor risco de erros transfusionais, como equívocos na tipagem sanguínea ou nas provas cruzadas</li> <li>- Menor custo</li> <li>- Maior disponibilidade</li> <li>- Alternativa para transfusão em testemunha de Jeová</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior facilidade no processo transfusional</li> </ul>
<b>DESVANTAGENS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consumo de fatores de coagulação e plaquetas no caso de hemorragia ativa</li> <li>- Risco de contaminação</li> <li>- Risco de sepse</li> <li>- Risco de embolia aérea</li> <li>- Risco de hemólise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior risco de transmissão de doenças virais e bacterianas</li> <li>- A presença de conservante pode desencadear reação alérgica, hipotermia, intoxicação, excesso de amônia e potássio, alteração a coagulabilidade sanguínea</li> <li>- Maior risco de reação imune, reação febril não-hemolítica; hemolítica aguda, aloimunização eritrocitária</li> </ul>

		- Alto custo e disponibilidade comprometida
--	--	---

Fonte: Gusmão LCB<sup>1</sup>

Por apresentar determinados riscos, foram desenvolvidas formas de resgate de células lavadas ou denominado como “cell saver” através de novos dispositivos de recuperação da célula para fornecer um produto sanguíneo de alta qualidade para reinfusão<sup>14</sup>.

O primeiro dispositivo amplamente utilizado para autotransusão intraoperatório foi o Bentley ATS-100, entretanto, foi retirado do mercado pelos incidentes de embolia aérea<sup>14</sup>. O primeiro protótipo de máquina que lavou o sangue recuperado foi desenvolvido na Mayo Clinic por Wilson e Taswell em 1968 e com a aprimoração da tecnologia ao longo dos anos tem se tornado comercialmente disponível<sup>14</sup>.

Atualmente, os dispositivos populares de recuperação de células intraoperatórias são: a cell saver elite, A EXTRA sorin, sistema de autotransusão autolog e o sistema de autotransusão contínua CATS<sup>14</sup>. No entanto, a autotransusão pós-operatória é feita por uma técnica chamada “flip and drip” já que o sangue foi reinfundido após filtração, mas sem lavagem<sup>15</sup>.

Existe um estudo que utilizou dispositivo chamado Biosurge Autotransfuser<sup>16</sup>. Este foi considerado fácil de configurar e usar<sup>16</sup>. Foi relatado proteção quanto a exposição a várias unidades de glóbulos vermelhos de doadores, plasma fresco congelado e plaquetas<sup>16</sup>. Foi mais eficaz do que o dispositivo de proteção de células, porque não foi necessário realizar plasma fresco congelado e não houve intervalo de tempo entre a coleta do sangue e sua reinfusão<sup>16</sup>. Entretanto, nos casos de transfusão é importante o monitoramento clínico e laboratorial para o desenvolvimento de coagulopatia<sup>16</sup>.

A recuperação de células é usada como parte de uma estratégia de conservação de sangue e cobre uma ampla gama de técnicas que limpam o sangue do campo operatório e de drenagens de feridas. Esta técnica concentra e reinfunde eritrócitos autólogos lavados de volta no paciente com objetivo de controlar a anemia e a tolerância a ela, otimizar a hemostasia e minimizar a perda de sangue iatrogênica<sup>15,17</sup>.

As hemácias autólogas recuperadas fornecem transfusão de alta qualidade, uma vez que as células não foram submetidas aos efeitos adversos do armazenamento<sup>15</sup>.

Uma meta-análise realizada mostrou que o resgate de células lavadas é eficaz

na redução da necessidade de transfusão de hemácias alogênicas na cirurgia e na redução do risco de infecção<sup>17</sup>.

A técnica de autotransfusão pode-se beneficiar com o uso da heparina, visto que esta anula os efeitos pró-coagulante liberado durante a exposição de sangue a superfícies estranhas e isso provavelmente foi muito útil na manutenção de plaquetas e concentrações de fator coagulante perto do normal no sangue recuperado<sup>16</sup>.

Diversos estudos realizados com pacientes em uso de dreno mostraram que reduziu em 60 a 80% a taxa de transfusão de sangue alogênico entre os pacientes. Entretanto, pesquisas mostram riscos potenciais de reinfundir sangue autólogo contido em drenos. O sangue coletado apresenta baixa contagem de plaquetas, baixo pH, redução dos fatores de coagulação e aumento dos produtos de degradação da fibrina. Entretanto, estudo realizando um dreno CellTrans mostrou que todas transfusões realizadas neste critério após a artroplastia total primária do joelho ocorreu sem intercorrências<sup>9</sup>.

A hemorragia descontrolada é a principal causa de morte no campo de batalha. Portanto, o desenvolvimento de um aparelho de autotransfusão portátil é uma alternativa para aumentar potencialmente a capacidade de sobrevivência neste grupo e reduzir os efeitos negativos, as restrições logísticas associadas às transfusões alogênicas<sup>18</sup>.

Um estudo realizado com pacientes que sofreram trauma hepático mostrou que a autotransfusão com a máquina de recuperação de células reduziu a demanda por sangue alogênico durante a ressuscitação, quando grandes volumes de sangue eram necessários<sup>3</sup>. Assim, o uso combinado contribuiu para sucesso da cirurgia e sobrevivência dos indivíduos<sup>3</sup>.

Para realizar a autotransfusão no trauma é importante estabelecer um protocolo multidisciplinar para permitir a implementação eficiente da transfusão autóloga durante operações urgentes, sendo assim, o perfusionista é chamado para apoiar e coordenar este processo<sup>3</sup>. É uma forma eficaz de diminuir as complicações infecciosas após a coleta e reinfusão de sangue contaminado, por mais que existem estudos que mostram que há técnicas de lavagem de células que eliminam uma grande parte da carga bacteriana<sup>10</sup>.

Realizou-se um estudo em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril que demonstrou que autotransfusão deve ser estimulada nos serviços que tenham recursos técnicos para executá-lo, visto que este é um método de baixo custo, seguro e



com menor complicação que a transfusão sanguínea homóloga<sup>4</sup>.

Há estudos que encontraram menor incidência de sinais de trombose venosa profunda em pacientes submetidos a auto-transfusão e menor risco de adquirir infecções no período pós operatório<sup>4</sup>.

Uma análise de 140 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca observou que autotransfusão intraoperatória é um procedimento eficiente<sup>8</sup>. Isto foi observado através dos níveis de hematócritos e hemoglobina pré-autotransfusão intraoperatória e pós autotransfusão intraoperatório e pela diminuição do uso de sangue homólogo no pós-operatório e isto mostra que o método não causa a coagulopatia clínica<sup>8</sup>.

O processo de conservação de sangue autólogo pode reduzir em até 70% o número de hemotransfusão e reduzir a morbimortalidade total dos pacientes e amenizar a demanda nos bancos de sangue<sup>13</sup>.

A autotransfusão apresenta quatro características que estimulam a sua indicação<sup>6</sup>. A primeira é a segurança, a segunda a economia, a terceira a disponibilidade e a quarta é amparo jurídico onde o médico está sujeito a problemas jurídicos se não oferecer a opção de reposição sanguínea nos casos com indicação de autotransfusão<sup>6</sup>.

Diante do exposto, o uso da transfusão autóloga ainda é limitado, se fazendo necessário bases científicas para solidificar e disseminar o método como uma possibilidade terapêutica. Ademais, a necessidade de um equipamento específico e um profissional apto para manusear a máquina utilizada somado ao fato que seus custos seriam arcados pelo hospital ou pelo paciente são vistos como um desafio no mundo atual. Outrossim, a transfusão homóloga tem sido mais difundida pelo mundo, e por consequente, têm sido mais utilizada.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A autotransfusão é um método de baixo custo, livre de complicações relacionadas com aloimunização, reações alérgicas, transmissão de infecções virais e bacterianas, visto que é o próprio sangue do indivíduo que é reinfundido. Entretanto, este estudo mostra que também há risco inerente a este método, como coagulopatia, contaminação, embolia aérea.

A prática de autotransfusão é uma alternativa para religião que não aceita a transfusão de sangue alogênico e para lugares onde a disponibilidade do banco de sangue é limitada.

O método de transfusão autóloga quando comparada a transfusão homóloga

apresenta mais vantagens do que desvantagens. Entretanto, não é em qualquer situação que exige transfusão sanguínea que a autotransfusão está indicada. Sendo assim, é de extrema importância o conhecimento de ambos métodos e suas características para evitar desfechos desfavoráveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gusmão LCB, Valoes SHC, Neto JSL. Reinfusão transoperatória: um método simples e seguro na cirurgia de emergência. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2014; 41(4): 292-296.
2. Sikorski RA, Rizkalla NA, Yang, WW, Frank, SM. Autologous blood salvage in the era of patient blood management. *Vox Sanguinis*/Volume 112, Issue 6, p.499-510. 05 June 2017.
3. Hughes LG, Thomas DW, Wareham K, Jones JE, John A, Rees M. Intra-operative blood salvage in abdominal trauma: a review of 5 years' experience. *Anaesthesia*. 2001;56(3):217-20. Erratum in: *Anaesthesia*. 2001;56(8):821.
4. Alencar PGC, Carmargo J, Meyer AT, Ernlund L, Molinari S. Autotransfusão sanguínea em artroplastia total do quadril. *Rev Bras Ortop.* 1994; 29(6).
5. Hinkes E, Steffen RO: Current Transfusion Therapy (Medical Progress). *Calif Med* 118:38-55, May 1973.
6. Bogossian L, Bogossian AT. Autotransfusão de pré-coleta imediata. *Rev. Col. Bras. Cir.* vol.35 no.4 Rio de Janeiro July/Aug. 2008.
7. Saarela E. Autotransfusion; a review. *Ann Clin Res.* 1981; 13 Suppl 33:48-56. PMID 7044262.
8. Vieira SD, Santos M, Rosales T et.al. Autotransfusão intra-operatória em cirurgia cardíaca: estudo comparativo de 140 casos. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 7(4):287-292, 1992.
9. Singh VK, Singh PK, Javed S, Kumar K, Tomar J. Autologous transfusion of drain content in elective primary knee arthroplasty: its value and relevance. *Blood Transfus.* 2011; 9 (3): 281-285. doi: 10.2450 / 2010.0155-09.
10. Brown CVR, Foulkrod KH, Sadler HT et.al. Autologous Blood Transfusion During Emergency Trauma Operations. *Arch Surg.* 2010;145(7):690-694.
11. Bowley DM, Barker P, Boffard KD. Intraoperative blood salvage in Penetrating Abdominal Trauma: a Randomised, Controlled Trial. *World Journal of Surgery* volume 30, pages1074–1080. 20 April 2006.
12. Smith LK, Williams DH, Langkamer VG. Post-operative blood salvage with autologous retransfusion in primary total hip replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, Vol.89-B.no.9. 1 Aug 2007.
13. Santos AA et.al. Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: A systematic review. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29(4):606-21.
14. König G, Waters JH. Washing and filtering of cell-salvaged blood - does it make autotransfusion safer?. *Transfus Altern Transfus Med.* 2012;12(3-4):78-87.

15. Frank SM, Sikorski RA, Konig G, Tsilimigras DI, Hartamann J, Popvsky MA, Pawlik TM, Waters JH. Clinical Utility of Autologous Salvaged Blood: a review. Journal of Gastrointestinal Surgery volume 24, pages464–472(2020).
16. Garry B et.al. Intraoperative reinfusion of whole blood using a new autoinfusion device. CAN J ANAESTH 1993 / 40:8 / pp 791-5.
17. Meybohm P, Choorapoikayil S, Wessels A, Herrmann E, Zacharowski K, Spahn DR. Recovery of washed cells in surgical patients: A review and meta-analysis of prospective randomized controlled trials under PRISMA [published correction appears in Medicine (Baltimore). Abril de 2018; 97 (17): e0640]. Medicine (Baltimore) . 2016; 95 (31): e4490.
18. Gourlay T, Simpson C, Robertson CA. Development of portable blood-saving and autotransfusion technology to increase the survivability of personnel who require major medical interventions in austere or military environments. JR Army Med Corps . 2018; 164 (2): 96-102.

# OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A COVID-19

## THERAPEUTIC OPTIONS FOR COVID-19

---

*Ana Paula V. dos S. Esteves<sup>1</sup>; Daniel N. de Almeida<sup>2</sup>; Mario Antônio S. Simões<sup>1</sup>.*

---

<sup>1</sup>Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [anapaulaesteves@me.ufrj.br](mailto:anapaulaesteves@me.ufrj.br); <sup>2</sup>Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [daniel\\_nalmeida@hotmail.com](mailto:daniel_nalmeida@hotmail.com)

### RESUMO

**Introdução:** Em março de 2020 a OMS declarou uma nova pandemia, causada pelo vírus SARS-CoV-2 cuja infecção foi denominada de COVID-19. Na busca por uma propedêutica ativa, diversas medicações foram aventadas devido a sua possível ação contra os vírus em geral, ou às complicações do SARS-CoV-2, em especial, a síndrome da deficiência respiratória aguda. Neste trabalho, serão apresentados estudos acerca dos principais medicamentos pesquisados, assim como daqueles mais polêmicos. **Objetivos:** Primário – Entender as modalidades terapêuticas para COVID-19; Secundários – Entender as controvérsias do uso de determinados tratamentos; compreender o mecanismo subjacente do tratamento contra COVID-19; **Métodos:** Foi realizada uma busca nas bases PubMed e Google Scholar através dos descritores "COVID" e "tratamento". **Resultados:** Com o PRISMA Flow Diagram para a pesquisa desta revisão um total de 3.249.297 estudos foram encontrados e destes, 3.249.278 foram excluídos. A amostra final foi de 15 artigos selecionados devido ao seu conteúdo e foram utilizados para a confecção deste trabalho. **Conclusões:** das intervenções estudadas, nenhuma apresentou efeitos significativos contra a COVID-19 leve a moderada, o uso de Oseltamivir apresentou eficácia para COVID-19 apenas associado a influenza e apenas os corticosteróides apresentaram eficácia em pacientes com COVID-19 grave.

**Descritores:** COVID-19, infecção, tratamento

### ABSTRACT

**Introduction:** In march 2020, the WHO announced a new pandemic caused by SARS-CoV-2 whose infection was named COVID-19. When searching for an active propaedeutics, many drugs were evaluated due to their possible action against viruses, or against the complications of SARS-CoV-2, specially acute respiratory distress syndrome. This paper will present studies about the main drugs researched, as well as the most polemic. **Aims:** Primary - understand the therapies for COVID-19; secondary -

Understand the controversies behind the use of certain treatments; comprehend the underlying mechanism of the treatment against COVID-19. **Methods:** A search was conducted at the bases PubMed and google Scholar by using the keywords “COVID” and “treatment”. Results: via the PRISM Flow Diagram, 3.249.297 studies were found and from those, 3.249.278 were excluded. The final sample was of 15 articles selected due to their content and were used for the confection of this study. **Conclusions:** of the studied interventions, none has presented significative effects against mild to moderate COVID-19, the use of Oseltamivir had efficiency against COVID-19 only when associated to influenza and only corticosteroids had efficiency against severe COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, infection, treatment

## INTRODUÇÃO

Em março de 2020, o mundo foi surpreendido com uma nova pandemia declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O agente responsável era pertencente à família *Coronaviridae*, tendo sido denominado SARS-CoV-2, devido à severa complicação que poderia gerar<sup>1</sup>.

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, de senso positivo e envelopado pertencente à família *Coronaviridae*, que infecta uma porção abrangente de vertebrados. A infecção pelo SARS-CoV-2 foi denominada de COVID-19 e após apenas três meses, todos os países, exceto a Antártica, possuía casos registrados, de forma que as autoridades globais não mediram esforços em encontrar um tratamento, assim como uma vacina eficazes<sup>1</sup>.

Esforços de distanciamento social são medidas importantes para reduzir a incidência de casos. Além disso, o uso de máscaras, sabonetes e desinfetantes são essenciais para reduzir ou eliminar a propagação do vírus. O isolamento de caso e rastreamento de contato provaram também eficácia em reduzir a epidemia<sup>1</sup>.

Em alguns pacientes, pode ocorrer a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), provavelmente devido à ausência de regulação da ativação do sistema imunológico ("tempestade de citocinas"), levando a doença grave e mau prognóstico. Fatores de risco para mortalidade incluem: idade avançada, obesidade, diabetes, hipertensão e outras comorbidades. Em vista disso, o reaproveitamento medicamentoso tem sido usado para identificar rapidamente o tratamento potencial para COVID-19<sup>1</sup>.

Nessa busca por uma propeidêutica ativa, diversas medicações foram aventadas devido a sua possível ação contra os vírus em geral, ou às complicações conhecidas do

SARS-CoV-2, em especial, a síndrome da deficiência respiratória aguda (SDRA). Neste trabalho, serão apresentados estudos acerca dos medicamentos considerados como potencialmente eficazes, assim como dos tratamentos mais polêmicos.

## OBJETIVOS

### Primário

Entender as modalidades terapêuticas para a infecção pelo SARS-CoV-2

### Secundários

Entender as controvérsias permeando o uso de determinados tratamentos

Compreender o mecanismo subjacente das terapêuticas armadas

## MÉTODOS

A partir dos termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “COVID” e “tratamento”; e dos Medical Subject Headings (MeSH): “COVID” e “treatment”, foram construídos as chaves e os cruzamentos de grupos de descritores e operadores da lógica booleana de cada base, resultando no máximo alcance de conteúdo nas bases de dados: Google Scholar e PubMed, mediante chaveamento dos termos com o operador booleano “AND”. O Quadro 1 organiza o chaveamento que encontrou a maior quantidade de artigos para análise.

**Quadro 1:** Amostra inicial de Artigos

Chaveamento: COVID AND treatment		
Base de Dados	PubMed	Google Scholar
Total de Artigos	59.297	3.190.000

Fonte: elaborado pelo autor

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão que nortearam a seleção da amostra ao relevar artigos científicos que abordassem o tema que é a terapêutica contra a COVID-19. Foram incluídos apenas estudos disponíveis em inglês e português, adicionados de um estudo em Chinês, publicados no período entre 2019 e 2021. Os critérios de exclusão foram adotados para as pesquisas que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo. Dessa forma, durante a busca na plataforma PubMed, foram excluídos estudos que não estivessem compreendidos nos seguintes filtros: bibliography, case reports,

clinical trial, comparative study, controlled clinical trial, guideline, observational study, pragmatic clinical trial, randomized controlled trial, review e systematic review. Em seguida, através de uma triagem por título ou resumo, foram excluídos quaisquer estudos que não abordassem a patologia da COVID-19, ou o uso dos fármacos: hidroxiclороquina com ou sem azitromicina, ritonavir/lopinavir, dexametasona, terapia com células tronco, ivermectina e nitazoxadina, na terapia para a COVID-19. Finalmente, foram podados os estudos que apresentassem dados repetidos ou irrelevantes para a temática principal deste estudo.

Além disso, foi realizada uma busca na plataforma “Clinical Trials” da “U.S. National Library” através do descritor “nitazoxadina” e o filtro de doenças “covid19” para encontrar os ensaios clínicos ativos que estudam o efeito da nitazoxadina sobre a Covid-19.

O presente estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica, e não uma pesquisa direta com seres humanos. Por esta razão não suscitou riscos de qualquer natureza relacionada ao público alvo ou aos profissionais de saúde e dispensou a necessidade de aprovação de um comitê de ética em pesquisa.

## RESULTADOS

Para a pesquisa desta revisão um total de 3.249.297 estudos foram encontrados e destes, 3.249.276 estudos foram excluídos por não terem sido publicados no período entre 2020 e 2021, por não corresponderem às modalidades de pesquisa dos filtros anteriormente citados, por apresentar no título ou resumo abordagem sobre tópicos que não os fármacos supracitados, ou por apresentarem temática central sem interesse para esta revisão. Devido à heterogeneidade presente nas evidências encontradas esta revisão não foi acompanhada de metanálise.

A amostra final foi composta por 21 artigos científicos, além de uma busca na plataforma “Clinical Trials” sendo que todos foram selecionados devido ao conteúdo que possuem e foram utilizados para a confecção desta revisão.

## DISCUSSÃO

Quando falamos de COVID-19, trata-se da doença infecciosa causada pela infecção pelo SARS-CoV-2. Os dois fatores celulares importantes para a entrada do vírus são a expressão celular de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e serina



protease 2 transmembrana (TMPRSS2). Muitas células expressam esses tipos de receptores, dentre elas: células epiteliais da via aérea inferior (pneumócitos); células imunológicas residentes do pulmão; células endoteliais; assim como neurônios; enterócitos; cardiomiócitos; hepatócitos e células renais. Não obstante, o local de clivagem da furina polibásica na junção dos subdomínios 1 e 2 da proteína spike, pode explicar a grande variedade de células que podem ser infectados pelo vírus com as consequentes manifestações em diversos órgãos<sup>1</sup>.

O local de maior proliferação do SARS-CoV-2 parece ser o tecido pulmonar. Estudos de biópsia, autópsia e patologia pulmonar para COVID-19 mostraram pacientes com dano alveolar difuso e formação de membranas hialinas, além de células mononucleares, infiltração de macrófagos nos espaços aéreos pulmonares e um espessamento difuso da parede alveolar. Os pulmões de pacientes com Covid-19 também mostraram lesão endotelial grave associada à presença de vírus intracelular e membrana celular rompida. Partículas virais foram observadas nas células epiteliais, o que sugere que essas lesões podem ser parcialmente causadas por uma citotoxicidade direta causada pelo agente viral<sup>1</sup>.

Além dos mecanismos de invasão viral, também nos cabe entender os aspectos imunológicos da COVID-19 e sua amplificação mútua, responsável pela maior patogênese em alguns pacientes. Hoje entendemos que pacientes com prognóstico mais reservado sofrem um processo chamado de “tempestade de citocinas”, caracterizada por uma produção sistêmica e local de citocinas pró-inflamatórias tais como: IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . A origem dessa produção irrefreada de citocinas parece estar relacionada à própria proteína ECA2. Estudos recentes relataram que a proteína ECA2 sofre estímulo do interferon humano durante a lesão pulmonar, sendo mais expresso na membrana das células epiteliais pulmonares, como um mecanismo de proteção do tecido pulmonar. Acredita-se que o SARS-CoV-2 explora esse feedback de alça positiva para aumentar a infecção, mas esse mecanismo ainda não está muito bem elucidado<sup>1</sup>.

As apresentações clínicas da doença variam de assintomática ou a pacientes oligossintomáticos, a casos com falência respiratória grave requerendo admissão na unidade de terapia intensiva e progressão para SDRA<sup>2</sup>. No que tange aos medicamentos utilizados na terapia armada, diversos estudos foram realizados nos últimos dois anos para avaliar a eficácia de diferentes fármacos.

## **HIDROXICLOROQUINA ASSOCIADA OU NÃO COM AZITROMICINA**

A hipótese de que cloroquina, e sua derivada hidroxicloroquina poderiam ser potenciais candidatos na terapia para COVID-19 nasceu dos estudos que demonstraram ação antiviral in vitro da cloroquina contra a Síndrome respiratória do Oriente Médio e contra a síndrome respiratória aguda grave. Também in vitro, a hidroxicloroquina e a cloroquina tiveram ação antiviral confirmada contra o SARS-CoV-2, e um estudo reportou efeito sinérgico da hidroxicloroquina com azitromicina contra o SARS-CoV-2.<sup>3</sup>. Assim, ambas aminoquinolonas foram altamente disseminadas pela mídia, e pelo governo brasileiro, criando a esperança de um tratamento de baixo custo para pacientes com COVID-19.

Um estudo Chinês feito em pacientes com COVID-19 não encontrou diferença na taxa de clearance viral dentro de sete dias com ou sem 5 dias de hidroxicloroquina (HCQ), e nenhuma diferença em desfechos clínicos tais como: tempo de internação; normalização da temperatura; progressão radiológica<sup>4</sup>.

Um estudo observacional feito com 807 pacientes americanos diagnosticados com COVID-19 comparou pacientes tratados sem hidroxicloroquina, com pacientes tratados isoladamente com HCQ, e com HCQ + azitromicina. Os principais parâmetros avaliados foram: a) taxa de sobrevida; b) necessidade de ventilação mecânica; e c) tempo de internação dentro de pacientes hospitalizados com COVID-19<sup>5</sup>.

#### Taxa de Sobrevida

As taxas de mortalidade foram significativamente menores no grupo sem HCQ (9,4%) do que nos grupos com HCQ isolada (19,2%) e com HCQ associada à azitromicina (22,9%)<sup>5</sup>.

#### Necessidade de ventilação mecânica

As taxas de ventilação mecânica (VM) foram similares nos três grupos (respectivamente 19,0%, 20,5% e 19,9% nos grupos com HCQ, HCQ + azitromicina e sem HCQ). As taxas de ventilação mecânica invasiva (VMI) foram maiores no grupo de HCP com azitromicina (19,1%) do que nos grupos sem HCQ (14,6%) e com HCQ isolada (16,7%). Dentre os pacientes que receberam terapia antes da ventilação as taxas de mortalidade foram similares nos três grupos (14,0%, 15,9% e 15,7%, respectivamente nos grupos com HCQ isolada, HCQ + azitromicina e sem HCQ). Já nos pacientes que não receberam terapia com HCQ antes da ventilação, as taxas de mortalidade foram significativamente menores no grupo sem HCQ (33,3%), do que nos grupos de intervenção (respectivamente 58,6% e 60,7% nos grupos com HCQ isolada e HCQ +

azitromicina)<sup>5</sup>.

c) Tempo de internação

Através de uma análise de coorte dos 425 pacientes admitidos durante as primeiras quatro semanas do período estudado, os autores observaram que o tempo médio (amplitude interquartil) em dias foi de 7 no grupo com HCQ isolada, 8 no grupo com HCQ + azitromicina e 4 no grupo sem hidroxicloroquina. Ou seja, o tempo de estadia hospitalar foi 33% maior no grupo com HC e 38% maior no grupo com HCQ + azitromicina quando comparados ao grupo sem HCQ<sup>5</sup>.

Outro estudo avaliou os efeitos do uso de HCQ associada à azitromicina sobre o intervalo QT ao eletrocardiograma, através de uma avaliação de coorte de 84 pacientes que receberam o regime HCQ + azitromicina. Os autores observaram a variação de QTc ( $\Delta$ QTc) diariamente após o início da terapia com HCQ e azitromicina, usando o valor mínimo de 435ms e máximo de 463 como valores basais. Assim, foi observado um aumento menor do que 40ms em 55% dos pacientes e um aumento de 40ms ou mais no intervalo QT em 18% dos pacientes. Vale ressaltar que 11% (9 pacientes) mostraram aumento grave no intervalo QT (>500ms), um valor descrito pelos autores como um marcador de alto risco de arritmia maligna e infarto súbito. Destes 11%, cerca de metade (6,1%) tinham intervalo QT basal normal. Do total de 84 pacientes, 4 morreram sem evidências de arritmia e sem alteração severa de intervalo QT, 64 continuaram internados e 16 receberam alta<sup>6</sup>.

Finalmente, uma revisão sistemática com metanálise publicada em janeiro de 2021 analisou sete ensaios clínicos randomizados e 15 metanálises no uso da hidroxicloroquina para COVID-19. Os autores relatam que, destes, apenas um pequeno ensaio clínico randomizado (ECR), de pequena escala, pré-publicado referiu efeito positivo da HCQ sobre maiores desfechos (esclarecer). Nenhum dos sete ensaios conseguiu demonstrar o benefício do uso da HCQ sobre a sobrevida e os autores da revisão supracitada ressaltam a concordância de múltiplas metanálises, e do maior ECR em larga escala, com seus resultados. Os autores explicam ainda, que o risco para efeitos adversos do tratamento à base de hidroxicloroquina foi maior quando comparado ao tratamento padrão, de acordo com os resultados de metanálises<sup>7</sup>.

## **OSELTAMIVIR**

O guia de tratamento farmacológico da COVID-19<sup>2</sup> desencoraja a utilização de Oseltamivir em pacientes sem suspeita de coinfeção por influenza. Essa recomendação

se baseia na ausência de ensaios clínicos randomizados ou fundamentação teórica para tal uso. Um estudo de coorte<sup>8</sup> com 504 pacientes hospitalizados com COVID-19<sup>8</sup>. Tal estudo não apresentou diferenças significativas na mortalidade, ou na melhoria de injúria pulmonar avaliada por tomografia computadorizada de tórax. Além disso, os autores salientam problemas metodológicos no estudo, tais como ausência de randomização, representatividade da amostra, e controle de fatores de confusão<sup>8</sup>.

Dito isso, em casos de suspeita de coinfeção com influenza, em locais com protocolos bem desenvolvidos para o uso de Oseltamivir, o guia de tratamento farmacológico da COVID-19 sugere a adesão a estes, podendo o fármaco ser descontinuado mediante teste diagnóstico negativo para influenza<sup>2</sup>.

### **RITONAVIR/LOPINAVIR**

O Ritonavir é um antiviral utilizado como inibidor da protease desde 2000. Sua ação é descrita como a ligação de partículas lipoproteicas ou o bloqueio de sua ligação ao receptor LDL, interrompendo os mecanismos responsáveis por síntese intracelular, armazenamento e liberação de colesterol<sup>9</sup>. Com a emergência de síndrome da deficiência respiratória aguda (SDRA), uma triagem de drogas aprovadas para seu tratamento identificou o lopinavir como tendo atividade contra o SARS-CoV<sup>10</sup>. O ritonavir é combinado com lopinavir para aumentar sua meia-vida plasmática através da inibição da citocromo p450<sup>10</sup>. A partir disso, houve um maior interesse em estudos sobre a eficácia dessa abordagem em humanos.

Em 2020, um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto publicado na revista New England corroborou com a ausência de benefícios da associação lopinavir/ritonavir em relação ao tratamento padrão. O estudo contou com 199 pacientes com infecção por SARS-CoV-2, confirmada laboratorialmente, observados ao longo de um período de 28 dias. Dos participantes, 99 foram designados ao grupo de intervenção com lopinavir/ritonavir, com ou sem tratamento padrão associado, e 100 ao grupo com tratamento padrão isolado. Os autores avaliaram os seguintes parâmetros: melhora clínica, avaliada pela queda de dois pontos em um escore previamente estabelecido (tabela 1), aplicado nos dias 7 e 14, ou alta hospitalar, o que viesse primeiro; mortalidade em 28 dias; duração de permanência em ventilação mecânica; duração da hospitalização nos sobreviventes; e tempo desde o tratamento até a morte<sup>10</sup>.

A percentagem de pacientes com melhora clínica no dia 14 foi maior no grupo com lopinavir/ritonavir do que no grupo padrão (respectivamente 45,5% e 30%).

Enquanto isso, a duração da estadia desde o tratamento até a alta hospitalar foi numericamente menor no grupo com lopinavir/ritonavir (12 dias) do que no grupo padrão (14 dias). Similarmente, o tempo de estadia na unidade de terapia intensiva (UTI) foi menor no grupo com lopinavir/ritonavir do que no grupo padrão (6 dias e 11 dias, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas para os desfechos de duração da oxigenoterapia, duração de hospitalização e tempo desde o tratamento até a morte. Finalmente, o tempo desde o tratamento até a melhora clínica foi o mesmo em ambos os grupos (16 dias) e, no período de 28 dias, os autores observaram que a mortalidade foi similar no grupo lopinavir/ritonavir e no grupo com tratamento padrão (respectivamente 19.2% e 25.0%)<sup>10</sup>.

**Quadro 2:** Escala ordinal de sete categorias para avaliação da melhora clínica

<b>1- Não hospitalizado, com retomada das atividades normais;</b>
<b>2- Não hospitalizado, mas incapaz de resumir as atividades normais;</b>
<b>3- Hospitalizado, não necessitando de oxigênio;</b>
<b>4- Hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar;</b>
<b>5- Hospitalizado, necessitando de terapia com oxigênio nasal de alto fluxo, e/ou ventilação mecânica não invasiva;</b>
<b>6- Hospitalizado, necessitando Oxigenação por Membrana Extracorpórea e/ou ventilação mecânica invasiva;</b>
<b>7- Morte</b>

Fonte: Cao B et al<sup>10</sup>

Ademais, o guia de tratamento farmacológico da COVID-19 sugere que não seja feito o uso de Lopinavir/ritonavir rotineiramente, sendo resguardado apenas para paciente<sup>1</sup>s hospitalizados em estado crítico, em centros com profissionais experientes no uso desse fármaco. Além disso, deve ser feito preferivelmente em regimes de protocolos para ensaios clínicos, mediante decisão compartilhada entre clínico e paciente<sup>2</sup>.

## **CORTICOSTERÓIDES (DEXAMETASONA)**

Em outubro de 2020, a Universidade de Oxford apresentou a dexametasona como uma importante opção terapêutica, de ampla disponibilidade e baixo custo para o sistema de saúde<sup>11</sup>. Os autores explicam que existem evidências de que a fisiopatologia dos casos graves de COVID-19 envolve os mecanismos patológicos de hiperinflamação e coagulopatia. O trabalho que mais evidenciou este primeiro mecanismo foi o ensaio clínico randomizado publicado na revista *New England Journal of Medicine*<sup>12</sup> em junho de 2020, e comparou 2104 pacientes hospitalizados com COVID-19 recebendo 6mg de

dexametasona oral ou intravenosa por 10 dias, com 4.321 pacientes recebendo tratamento padrão. Os desfechos foram redução de 30% na mortalidade em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica e uma redução de 20% em pacientes com COVID-19 em oxigênio suplementar. Não foram observados benefícios sobre a mortalidade em pacientes sem necessidade de suporte ventilatório, o que corrobora com a hipótese de que a hiperinflamação é uma contribuinte chave para mortalidade em casos graves de COVID-19<sup>12</sup>.

Um ensaio clínico randomizado com 299 indivíduos avaliou o número de dias vivo e livre de ventilação mecânica durante os primeiros 28 dias, em pacientes com dexametasona + cuidados padrões, comparados com pacientes apenas em cuidado padrão. A amostra continha apenas pacientes diagnosticados com COVID-19 e SDRA moderada ou grave (de acordo com os critérios de Berlim)<sup>13</sup>.

Como resultado, o número médio de dias vivos e livres de ventilação mecânica durante os primeiros 28 dias foi significativamente maior no grupo com dexametasona do que no grupo de cuidados-padrão. Não houve diferença significativa na mortalidade geral em 28 dias entre os dois grupos, em contraste com o ECR publicado por Horby P et al. Além disso, ambos os grupos apresentaram padrões similares de efeitos adversos (uso de insulina para hiperglicemia, novos diagnósticos de infecção até o 28º dia, bacteremia) e mais pacientes mostraram eventos adversos severos no grupo padrão (5 pacientes, representando 3,3% do total) do que no grupo testado com dexametasona (9 pacientes, 6.1% do total)<sup>13</sup>.

## **TRATAMENTO COM CÉLULAS-TRONCO**

A filosofia da terapia baseada em células revolucionou o campo da medicina regenerativa para os processos fisiológicos naturais. Atualmente, várias abordagens de terapia baseada em células estão passando por testes clínicos para chegar a uma terapêutica aprovada de COVID-19. Até agora, células-tronco mesenquimais, natural killer (NK), dendríticas células (DN) e exossomos são os principais candidatos de possíveis terapêuticas para o tratamento da COVID-19. Células-tronco mesenquimais (CTMs) têm sido consideradas devido ao seu comportamento pró/anti-inflamatório e imunomodulador, células Natural Killer (NK) devido a sua capacidade de lisar células infectadas por vírus e regular a resposta imune, células dendríticas graças à imunoterapia e vacinação, e exossomos derivados de MSC graças ao sistema livre de células terapia e aspectos benéficos da fabricação, apoiando assim a aplicação da



“terapia baseada em células” para o tratamento de COVID-19 e semelhantes infecções virais<sup>14</sup>.

Zhong Li et al. avaliaram diversos ECRs com terapias baseadas no uso de células-tronco, com foco em células-tronco mesenquimais (CTM), para COVID-19, SDRA e fibrose pulmonar. Diversos trabalhos foram descritos, envolvendo o uso de: CTM derivadas de cordão umbilical, CTM derivadas de tecido adiposo, CTM derivadas de sangue menstrual, células CTM-like derivadas de embriões humanos e exossomos derivados de CTMs<sup>15</sup>.

Em todos os trabalhos apresentados, o desfecho final foi melhora significativa dos grupos com intervenção. No entanto, é cabível ressaltar que os espaços amostrais de cada grupo eram pequenos demais (menor do que 30 participantes) para gerar qualquer conclusão definitiva a respeito da terapêutica. Não obstante, os resultados são no mínimo promissores na busca por terapias armadas.

## **IVERMECTINA**

Estudos *in vitro* sugeriram que a ivermectina levaria a uma redução do RNA de SARS-CoV-2 na ordem de 5.000 vezes, após 48h de administração. O mecanismo proposto foi a inibição da importação nuclear de proteínas virais via IMP $\alpha$ / $\beta$ 1, reduzindo assim a replicação e carga viral<sup>16,17</sup>. Tendo em vista estes achados, ECRs foram realizados na tentativa de entender os possíveis efeitos da ivermectina sobre o SARS-CoV-2, *in vivo*.

Em dezembro de 2020, um ECR duplo cego foi realizado com 72 pacientes hospitalizados com sintomas leves de COVID-19 em um hospital em Bangladesh. Os pacientes foram divididos em três grupos, ivermectina oral isolada (12mg diariamente por 5 dias), ivermectina oral combinada com doxiciclina (12mg de ivermectina diariamente e 200mg de doxiciclina no dia 1, seguidos de 100mg a cada 12 horas pelos próximos 4 dias), e um grupo placebo. Os critérios de inclusão contemplavam: pacientes entre 18-65 anos; pacientes admitidos no hospital nos últimos sete dias; presença de febre, tosse ou dor de garganta; e diagnosticados positivamente para SARS-CoV-2 por reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR). Já os critérios de exclusão incluíam: pacientes com alergia a ivermectina ou doxiciclina; potencial interação medicamentosa com ivermectina ou doxiciclina; doenças crônicas (como doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia documentada, doença renal crônica, doença hepática crônica); receberam ivermectina e/ou doxiciclina nos últimos 7



dias; estivessem grávidas ou lactando; e/ou tivesse participado em qualquer outro ensaio clínico dentro do último mês<sup>18</sup>.

Os parâmetros avaliados foram: a) tempo de hospitalização; b) necessidade de oxigenoterapia; c) biomarcadores laboratoriais (PCR, LDH, pró-calcitonina e ferritina); d) melhora dos sintomas (febre, tosse e dor de garganta); e e) clearance viral. Os achados descritos foram os seguintes<sup>18</sup>:

- a) Tempo de Hospitalização
- b) O tempo de hospitalização não diferiu de forma estatisticamente relevante entre o grupo de placebo, o grupo com ivermectina + doxiciclina, e o grupo com ivermectina isolada (9,7 dias vs 10,1 dias vs 9,6 dias, respectivamente)<sup>18</sup>.
- c) Necessidade de Oxigenoterapia
- d) Nenhum dos pacientes recrutados necessitou de oxigenoterapia<sup>18</sup>.
- e) Biomarcadores laboratoriais
- f) Os biomarcadores laboratoriais (PCR, LDH, pró-calcitonina e ferritina) sofreram queda até o 7º dia em todos os grupos, sendo que essas quedas foram relevantes para PCR ( $p = 0,02$ ) e LDH ( $p = 0,01$ ) no grupo com ivermectina isolada, e para o LDH no grupo do placebo ( $p = 0,01$ )<sup>18</sup>.
- g) Melhora dos sintomas
- h) Tanto o grupo com ivermectina isolada como o grupo com ivermectina + doxiciclina não apresentaram redução estatisticamente significativa de febre, tosse ou dor de garganta quando comparados ao grupo com placebo<sup>18</sup>.
- i) Clearance viral
- j) O clearance viral ocorreu significativamente mais rápido até os dias 7 e 14 para o grupo com ivermectina isolada quando comparado ao grupo com placebo (9 dias vs 13 dias, respectivamente), enquanto esta redução não foi estatisticamente significativa para o grupo com ivermectina + doxiciclina <sup>18</sup>.

Em abril de 2021, foi publicado um ECR duplo cego pelo “Centro de Estudios en Infectología Pediátrica” avaliando o efeito da ivermectina no tempo até a resolução dos sintomas em adultos com COVID-19 leve. O estudo incluiu 476 pacientes que apresentaram sintomas leves de COVID-19, definidos como paciente estando em casa ou hospitalizado mas sem necessidade de oxigenoterapia ou ventilação mecânica. Ademais, foram excluídos os pacientes com pneumonia grave, assintomáticos, ou que fizeram uso de ivermectina nos últimos 5 dias. Os pacientes foram então divididos em

dois grupos, na proporção de 1:1. Um grupo usando ivermectina oral, e um grupo usando placebo por 5 dias. Além disso, os pacientes foram randomizados em uma sequência preparada pelo farmacêutico não cegado, que forneceu ivermectina ou placebo disfarçados. A designação de ivermectina ou placebo foi ocultada dos investigadores e pacientes<sup>19</sup>.

O desfecho avaliado foi a completa resolução dos sintomas dentro dos 21 dias de follow-up, avaliada pelo paciente relatando escore “0”, de acordo com a escala cardinal de 8 categorias apresentados no quadro 3. O desfecho secundário avaliado foi a piora clínica, definida pelo aumento de 2 pontos, de acordo com a escala cardinal de 8 categorias, desde a randomização<sup>19</sup>.

**Quadro 3:** Escala ordinal de oito categorias para avaliação da melhora clínica

<b>0- Nenhuma evidência de infecção</b>
<b>1- Não hospitalizado, com retomada das atividades normais;</b>
<b>2- Não hospitalizado, mas incapaz de resumir as atividades normais, oxigenoterapia domiciliar, ou ambos;</b>
<b>3- Hospitalizado, não necessitando de oxigênio;</b>
<b>4- Hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar;</b>
<b>5- Hospitalizado, necessitando de terapia com oxigênio nasal de alto fluxo, e/ou ventilação mecânica não invasiva;</b>
<b>6- Hospitalizado, necessitando Oxigenação por Membrana Extracorpórea e/ou ventilação mecânica invasiva;</b>
<b>7- Morte</b>

Fonte: López-Medina E. et al.<sup>19</sup>

O tempo de resolução dos sintomas não foi significativamente diferente entre o grupo da ivermectina e o grupo do placebo (10 dias vs 12 dias, respectivamente). Além disso, o grupo do placebo obteve maior taxa de resolução dos sintomas (82% dos pacientes vs 79% dos pacientes no grupo da ivermectina). Quanto à piora dos sintomas, ao coletar os relatos de aumento de 2 pontos na escala cardinal de 8 categorias, não houve diferença significativa entre o grupo da ivermectina e o grupo do placebo (2% vs 3,5%, respectivamente)<sup>19</sup>.

## **NITAZOXANIDA**

A nitazoxanida (NTZ) é um fármaco da classe dos tiazolídeos, que modula a

sobrevida, o crescimento e a proliferação de uma ampla gama de organismos intracelulares ou extracelulares, dentre eles: protozoários; helmintos; bactérias anaeróbicas e microaerofílicas<sup>20</sup>. Além disso, este fármaco tem demonstrado ação antiviral in vitro de amplo espectro contra alguns vírus, incluindo o vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza, coronavírus, rotavírus, norovírus etc<sup>21</sup>.

A patogênese dos possíveis efeitos da NTZ sobre o SARS-CoV-2, conforme abordada por Lokhande AS e Devarajan PV<sup>21</sup>, é muito promissora. Diversos mecanismos são descritos, levando em consideração os mecanismos de ação da NTZ e o curso natural da COVID-19. Dentre eles temos: a) inibição da síntese de genoma viral; b) prevenção de dano pulmonar; c) prevenção de dano a múltiplos órgãos; e d) modulação da tempestade de citocinas<sup>21</sup>.

- a) O processo de síntese do genoma viral é dependente do complexo de replicação de múltiplas subunidades (RTC) que, por sua vez, conta com a presença de múltiplas enzimas, tais como RNA-polimerase RNA dependente, helicase, exonucleases, e endonuclease. Além disso, tal síntese de genoma viral ocorre no ambiente protegido dos autofagossomos. A NTZ não apenas inibe a ação de todas essas enzimas principais, mas também pode induzir autofagia para interromper o ambiente protetor dos autofagossomos<sup>21</sup>.
- b) O dano pulmonar em pacientes com COVID-19 é atribuído ao “shedding” de receptor de entrada ACE2 do SARS-CoV-2 no meio extracelular mediado pela desintegrina A e domínio de metalopeptidase-17 (ADAM17). A inflamação, vazamento vascular e o dano massivo ao epitélio pulmonar e às células endoteliais causam a SDRA. Em um relato de caso clínico, o tratamento com nitazoxanida proporcionou melhor alívio ao hospedeiro imunocompetente infectado com criptosporidiose pulmonar, que apresentou febre, tosse, falta de ar, seguida de diarreia, e apresentava condições de consolidação pulmonar semelhantes à COVID-19<sup>21</sup>.
- c) Em paciente com COVID-19, fatores como: níveis elevados de proteína C reativa, razão de sedimentação eritrocitária, ferritina e amiloide A séricas, esforço respiratório, vazamento vascular e coagulação, assim como dano neuronal, resultam em fatalidades frequentemente associadas a disfunção orgânica múltipla. Por possuir ação inibitória sobre proteína dissulfeto isomerase, a NTZ poderia ter um papel importante em prevenir danos a múltiplos órgãos em pacientes com COVID-19. No caso de doenças cardiovasculares, a PDI suporta a formação de placas e causa

coagulação ao passo que, no caso de diabetes, dificulta a liberação de insulina e impede a redução da glicose no sangue<sup>21</sup>.

- d) Finalmente, a capacidade da NTZ de promover um equilíbrio entre as respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em humanos poderia ter um efeito crucial ao restringir a tempestade de citocinas hiperinflamatórias<sup>21</sup>.

Quanto aos testes in vivo da NTZ, ainda não existem ensaios clínicos de grande porte que abordem os efeitos da NTZ sobre a covid-19. Em uma busca na plataforma “Clinical Trials”, 28 estudos envolvendo o uso da nitazoxanida contra a COVID-19 se encontram atualmente registrados<sup>22</sup>. Destes, 20 fazem a comparação de NTZ isolada, em relação ao placebo ou a outras drogas, e 8 comparam a NTZ quando associada a outras medicações, com outras abordagens farmacológicas. Além disso, 2 dos estudos foram interrompidos, 11 estão em fase de recrutamento, 7 ainda não entraram em fase de recrutamento e 6 foram completados, porém ainda sem haver informado os seus respectivos resultados.

## CONCLUSÕES

O uso da terapia HCQ ou HCQ + azitromicina não demonstrou resultados positivos relevantes contra a COVID-19 em relação aos placebos nos ensaios clínicos de grande porte. Pelo contrário, o uso da HCQ tem demonstrado efeitos adversos que pormenorizam o custo/benefício de seu uso.

O uso de Oseltamivir pode apresentar benefícios quando restrito apenas a casos de coinfeção por influenza, não apresentando efeitos significativos como terapia para COVID-19 isolado, até a presente data.

O uso isolado de ritonavir/lopinavir não acelera significativamente melhora clínica ou reduz a mortalidade em pacientes com COVID-19 grave. O seu uso em combinação com outros agentes antivirais, agindo como um agente potencializador dos efeitos antivirais, ainda não foi comprovado.

O uso da dexametasona em pacientes com COVID-19 grave se mostrou, no mínimo, promissor. A dose oral de 6mg de dexametasona, por 10 dias, mostrou desfechos favoráveis em pacientes em ventilação mecânica ou oxigênio suplementar e, mesmo com os resultados do estudo de Tomazini BM et al, a evidência mostrada no estudo de Horby P et al pode ser considerada como suficiente para sedimentar o uso da dexametasona em pacientes com COVID-19 grave.

O uso de células-tronco no tratamento parece muito promissor no tratamento de

COVID-19 associado à SDRA e fibrose pulmonar, no entanto, o alto custo relacionado ao seu uso, assim como a carência de estudos com espaços amostrais significativos desencoraja o seu uso.

Embora o estudo de Ahmed S. et al tenha mostrado resultados promissores para o uso de ivermectina contra a COVID-19, o pequeno espaço amostral foi uma grande fragilidade do estudo, denotando a necessidade de trabalhos de maior porte para evidenciar um efeito real da ivermectina contra o SARS-CoV-2 in vivo. Em vista disso, o estudo de López-Medina E. et al demonstrou evidências muito mais bem sedimentadas, sugerindo que a ivermectina não afetaria de forma significativa o curso de COVID-19. Nesse último estudo, os autores ressaltam ainda que seus achados são condizentes com estudos farmacocinéticos mostrando que os níveis plasmáticos de ivermectina total e não ligada não atingem a concentração que resulta em 50% de inibição viral, mesmo para um nível de dose 10 vezes maior do que a dose aprovada<sup>19</sup>.

Ainda são necessários maiores estudos acerca do uso da Nitadoxanida em pacientes com COVID-19. A quantidade de estudos em andamento traz boas perspectivas para a melhor compreensão dessa modalidade terapêutica. Dito isso, os achados preliminares, assim como os possíveis mecanismos de ação da droga contra o SARS-CoV-2 propostos são, no mínimo, promissores.

## REFERÊNCIAS

1. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021;74(1):168-184.
2. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, Chatkin JM, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(2):166-196.
3. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Samdja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19-27.
4. Chen J, Liu D, Lui L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 COVID-19). *Journal of Zhejiang University* 2020;49(2):215-219
5. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, Ambati J. Outcomes of hydroxicloroquine usage in United states veterans hospitalized with COVID 19. *Med (N Y)* 2020;1(1):114-127
6. EHUD C, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhaiya C. The QT

- interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine and azitromycin. *Nature Med.* 2020;26(6):808-809
7. Han YJ, Lee KH, Yoon S, Nam SW, Ryu S, Seong D, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of in vitro, in vivo, and clinical trials. *Theranostics.* 2021;11(3):1207-1231.
  8. Liu Q, Fang X, Tian L, Vankadari N, Chen X, Wang k, et al. Arbidol treatment with reduced mortality of adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20056523>
  9. Kivrak A, Ulas B, Kivrak H. A comparative analysis for anti-viral drugs: Their efficiency against SARS-CoV-2. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107232.
  10. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. c. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19 *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799
  11. Jensen MP, George M, Gilroy D, Sofat R. Beyond dexamethasone, emerging immuno-thrombotic therapies for COVID-19. 2021;87(3):845-857
  12. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021; 384:693-704
  13. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC. Effect of dexamethazone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory. *Jama.* 2020;324(13):1307-1316
  14. Golchin A. Cell-Based Therapy for Severe COVID-19 Patients: clinical trials and cost-utility. *Stem Cell Reviews And Reports.* 2020;17(1):56-62
  15. Li Z, Niu S, Guo B, Gao T, Wang L, Wang Y, et al. Stem cell therapy for COVID-19, ARDS and pulmonary fibrosis. *Cell Prolif.* 2020;53(12)
  16. Rakedzon S, Neuberger A, Domb AJ, Petersiel N, Schwartz E. From hydroxychloroquine to ivermectin: what are the anti-viral properties of anti-parasitic drugs to combat SARS-CoV-2? *J Travel Med.* 2021;28(2)
  17. Pandey S, Pathak SK, Pandey A, Salunke A, Chawla J, Sharma A et al. Ivermectin in COVID-19: What do we know? *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6): 1921-1922
  18. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2021;103:214-216
  19. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(14):1426-1435
  20. Calderón JM, Flores MRDFF, Coria LP, Garduño JCB, Figueroa JM, Contretas MJV. Nitazoxanide against COVID-19 in Three Explorative Scenarios. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(9):982-986.
  21. Lokhande AS, Devarajan PV. A review on possible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2021;891:173748

22. NIH U.S. National Library of Medicine. 2021. Nitazoxanide | Covid19 Clinical Trials. 2021 Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=Nitazoxanide&cntry=&state=&city=&dist=>



# ZIKA VÍRUS, MICROCEFALIA E SEUS IMPACTOS SOCIAIS

## ZIKA VIRUS, MICROCEPHALY AND ITS SOCIAL IMPACTS

*Julianne R. S. Pinto<sup>1</sup>; Ana Paula V. S. Esteves<sup>2</sup>;*

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[juliannersp@hotmail.com](mailto:juliannersp@hotmail.com)

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[anapaulaesteves.me.ufrj.br](mailto:anapaulaesteves.me.ufrj.br)

### RESUMO

**Introdução:** O zika vírus é uma arbovirose que ganhou destaque durante o ano de 2015 e 2016, devido ao aumento do número de casos no Brasil. Além disso, foi mostrada uma associação entre a infecção em gestantes e o nascimento de bebês com microcefalia, o que gerou diversos impactos sociais. **Objetivos:** Compreender a relação do ZIKV com o desenvolvimento da microcefalia congênita, analisar as repercussões geradas pela associação do ZIKV com a microcefalia no planejamento familiar, comportamento de gestantes e famílias. Além disso, investigar os índices de ocorrência de microcefalia relacionada a infecção viral ao longo dos anos e explorar os impactos sociais gerados pelo ZIKV desde sua epidemia até os dias atuais. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura existente através da busca de artigos, em diversas bases de dados, sendo elas PubMed, Scielo, e Google acadêmico. Além disso foi utilizado o livro Rezende obstetrícia 2017, protocolo do ministério da saúde 2016 e dados obtidos da plataforma SINASC. **Resultados:** Foi comprovada uma associação entre o Zika vírus e o surgimento de microcefalia em recém nascidos de gestantes infectadas pela doença. Essa associação em conjunto com o aumento do número de casos em 2015 e 2016 desencadearam medo e temor da população frente ao pouco conhecimento que se tinha sobre a infecção, o que favoreceu o surgimentos de boatos, principalmente de caráter virtual, gerando diversos impactos sociais. **Conclusão:** Existe de fato uma associação entre a infecção pelo zika vírus em gestantes e o nascimento de bebês com microcefalia e, apesar de o número de casos da infecção ter diminuído nos últimos anos, o que justifica o fato desse tema ter perdido parte do foco, o Zika vírus não deve ser esquecido e suas medidas de prevenção devem ser sempre lembradas e ensinadas.

**Descritores:** “Zika vírus”, “Microcefalia”, “Gestação”

### ABSTRACT

**Introduction:** The Zika virus is an arbovirus that gained prominence during 2015

and 2016, due to the increase in the number of cases in Brazil. In addition, an association has been shown between infection in pregnant women and the birth of babies with microcephaly, which has generated several social impacts. **Aims:** Understand the relationship of ZIKV with the development of congenital microcephaly, analyze the repercussions generated by the association of ZIKV with microcephaly in family planning, behavior of pregnant women and families. In addition, investigate the occurrence rates of microcephaly related to viral infection over the years and explore the social impacts generated by ZIKV from its epidemic to the present day. **Methods:** It is a bibliography review of the existing literature through the search for articles, in several databases, namely PubMed, Scielo, and Google acadêmico. In addition, the book Rezende obstetrícia 2017, protocol of the Ministry of Health 2016 and data obtained from the SINASC platform was used. **Discussion:** An association between the Zika virus and the appearance of microcephaly in newborns of pregnant women infected by the disease has been proven. This association together with the increase in the number of cases in 2015 and 2016 triggered the population's fear and fear of the knowledge they had about an infection, which favored the appearance of rumors, mainly of a virtual nature. **Conclusion:** There is in fact an association between Zika virus infection in pregnant women and the birth of babies with microcephaly and, despite the number of cases of infection having decreased in recent years, which justifies the fact that the topic has lost part of the focus, Zika viruses must not be forgotten and their prevention measures must always be remembered and taught.

**Keywords:** “Zika vírus”, “Microcephaly”, “pregnancy”

## INTRODUÇÃO

Durante o ano de 2015, o Brasil registrou um aumento do número de casos de microcefalia desproporcional ao esperado, sendo levantada a hipótese de associação dessa má formação com a infecção de gestantes pelo Zika vírus (ZIKV). Essa hipótese foi sustentada, devido a diversas pesquisas relacionando o material genético do ZIKV e o processo de desenvolvimento de fetos de gestantes infectadas<sup>1</sup>.

Essa associação entre a infecção e a má formação de recém-nascidos relacionada ao desconhecimento da sua etiologia e fatores de risco, gerou uma comoção populacional, principalmente de gestantes e mulheres em idade fértil, pois o planejamento familiar passou a considerar, naquele momento, não apenas o lado financeiro e a faixa etária, mas também o receio de gerar uma vida nesse cenário tão

conturbado e recheado de incertezas<sup>1</sup>.

Já o aumento repentino do número de casos levou o ministério da saúde a declarar estado de emergência de saúde pública nacional de interesse da organização mundial de saúde (OMS) <sup>1</sup>.

Devido ao seu caráter relativamente desconhecido em muitos aspectos, tanto para leigos, quanto para cientistas graduados, essa infecção se tornou grande fonte de estudos, pesquisas e buscas online. Colocar esse assunto em destaque, gerou grandes estudos e novas descobertas essenciais para a medicina. Por outro lado, a necessidade e urgência, da população por informações que ainda não eram esclarecidas, abriu margem para leitura de fontes não confiáveis e surgimento de boatos e informações falsas<sup>1,2</sup>.

Considerando os fatos apresentados, pode-se levantar os seguintes questionamentos: O medo da população frente a associação da infecção pelo ZIKV com a microcefalia de fato interferiu no planejamento familiar? Os índices de microcefalia relacionadas ao Zika vírus diminuíram ao longo desses anos, ou os seus impactos foram esquecidos pela população em geral?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos primários:**

Compreender a relação do ZIKV com o desenvolvimento da microcefalia congênita.

### **Objetivos Secundários:**

- Analisar as repercussões geradas pela associação do ZIKV com a microcefalia no planejamento familiar, comportamento de gestantes e famílias.
- Investigar os índices de ocorrência de microcefalia relacionada a infecção viral ao longo dos anos.
- Explorar os impactos sociais gerados pelo ZIKV desde sua epidemia até os dias atuais

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, através da busca de artigos em distintas bases de dados, sendo elas: PubMed, Scielo, e Google acadêmico. Os descritores utilizados foram” Zika vírus” “microcephaly” “pregnancy”. Tais descritores

foram pesquisados no site PubMed, utilizando-se do operador booleano “AND”, sendo encontrados 965 publicações e selecionadas 10 artigos científicos. Além disso, foram utilizados o livro Rezende Obstetricia, 2017, protocolo do ministério da saúde 2016 e dados obtidos da plataforma SINASC.

Em relação aos critérios de inclusão, foram utilizados artigos científicos gratuitos, relacionados ao assunto, com texto completo entre os anos de 2015 e 2021 nos idiomas inglês, português e espanhol. Como critério de exclusão, foram artigos não gratuitos, não relacionados ao assunto em outros idiomas e que não se relacionavam com os objetivos propostos.

Tendo em vista o objetivo de estudo de relacionar a Zika com o surgimento da microcefalia e seus impactos sociais, serão utilizados diferentes métodos para uma melhor compreensão do tema. No presente trabalho, é de suma importância a utilização de estatísticas de saúde pública e estudos médicos notoriamente reconhecidas pela academia.

Compreende-se que o presente estudo possui, inicialmente, a limitação da disponibilidade de dados públicos acerca do tema apresentado. Além disso, a análise quantitativa baseada em dados públicos pode refletir mensagens e análises que o governo e órgãos que os divulgaram pretendem transmitir, podendo haver alguma espécie de viés político. Por fim, o pesquisador, por interpretar os dados e informações, pode imprimir o seu ponto de vista no presente estudo.

## RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 10 estudos foram incluídos na análise dos resultados. (Tabela 1).

Tabela 01. Descrição do título, autor ano e fonte dos estudos

<b>Título</b>	<b>Autor / Ano</b>	<b>Fonte</b>	<b>Metodologia</b>
Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia	ALBUQUERQUE; et. al / 2018	SciELO	Caso-controle
Risco do chikungunya para o Brasil	AZEVEDO; et. al / 2015	SciELO	Revisão de literatura
Relationship between social inequality indicators and the spatial distribution of Zika Virus cases	CUNHA; et. al / 2020	SciELO	Estudo ecológico

Microcefalia e alterações do sistema nervoso central relacionadas à infecção congênita pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro: estudo transversal, 2015 a 2017	<a href="#">ESCOSTEGUYE; et. al / 2020</a>	Pubmed	Estudo transversal
Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation	FRANÇA; et. al / 2016	Pubmed	Pesquisa retrospectiva documental em base de dados
Knowledge and attitude of women with high-risk pregnancy about the Zika virus transmission	GAEBIN; et. al / 2021	scielo	Estudo transversal, quantitativo
Disseram por aí: deu zika na rede! Boatos e produção de sentidos sobre a epidemia de zika e microcefalia nas redes sociais	GARCIA; et. al / 2017	Google acadêmico	Estudo analítico
Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women	MEANEY-DELMAN; et. al / 2016	Pubmed	Pesquisa retrospectiva documental em base de dados do Sistema de Vigilância
Zika Virus Associated with Microcephaly	MLAKAR; et. al / 2016	Pubmed	Estudo de caso
Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública	SILVA; et. al / 2018	Scielo	Estudo descritivo

## DISCUSSÃO

Em meados de 2015, neuropediatras que atuavam em hospitais públicos de Recife e Pernambuco começaram a observar um aumento do número de casos de microcefalia de forma não esperada. A partir desse momento, foi levantada a hipótese de um neurotropismo do Zika vírus que atingiria os neurônios ainda em desenvolvimento. A partir do isolamento do RNA e antígenos virais no líquido amniótico de gestantes contaminadas e no sistema nervoso central de fetos e recém-nascido com microcefalia, foi possível formular uma associação concreta entre a infecção e a má formação<sup>1,3</sup>.

A elevação do número de casos de Zika vírus nesse ano de 2015, pode ser considerada uma epidemia e importante questão de saúde pública visto que epidemia pode ser definida como um aumento do número de casos de forma repentina de uma doença em uma área e período específicos acima do esperado<sup>1</sup>.

A Zika é uma doença que causa febre aguda e autolimitada, com raros episódios de formas graves que determinem internação e óbito. Essa doença é causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* e transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*<sup>4,5</sup>.

Apesar de sua transmissão ser usualmente conhecida pela picada do mosquito, já foi detectada a presença do vírus no leite materno, urina, saliva e sêmen. Esse vírus se tornou conhecido nas Américas, mais especificamente no Brasil, quando se deu início uma epidemia da doença no ano de 2015. Apesar de relativamente recente, já haviam evidências dessa infecção humana desde 1952, através de amostras do soro de indivíduos na África<sup>4,5</sup>.

A disseminação da doença se deu de forma tão intensa que, em dezembro de 2015, o Ministério da saúde calculou em 1,3 milhão de casos suspeitos de Zika no Brasil<sup>4,5</sup>.

Em relação ao quadro clínico, muitas vezes o paciente infectado pelo Zika vírus é considerado oligosintomático, se comportando em menor escala como uma infecção sintomática. As gestantes estão suscetíveis a adquirir o vírus em qualquer trimestre e os sintomas são parecidos com os apresentados pelas não gestantes<sup>6,7</sup>.

Quando surgem sintomas, é comum o relato de exantema maculopapular acentuado no primeiro ou segundo dia, febre leve por um a dois dias ou ausência da mesma, mialgia leve, artralgia leve a moderada, edema de articulações leve, prurido e hiperemia conjuntival não purulenta. A maioria dos sintomas desaparecem em três a sete dias, com exceção da artralgia, que, em alguns casos, pode permanecer por um mês<sup>4</sup>.

O diagnóstico da doença é realizado através da isolamento do vírus ou reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) na fase aguda da infecção até o quinto dia do começo dos sintomas. A partir do momento em que a infecção é confirmada laboratorialmente na gestante, pode ser oferecida o exame amniocentese para realizar o RT-PCR após 15 semanas para as gestantes acometidas<sup>6,7</sup>.

O tratamento para a Zika consiste no suporte, uso de sintomáticos, hidratação e repouso, não havendo terapia específica comprovada para uso na doença<sup>6</sup>. O fato de não haver tratamento específico favorece o receio em relação a doença, principalmente em gestantes, pois, a partir do momento em que são contaminadas, não há muito o que possa ser feito.

Em relação a prevenção da infecção, como não há vacina específica para a

mesma, recomenda-se medidas que busquem diminuir o risco de picada pelo mosquito *Aedes aegypti* como uso de roupas longas, repelentes, uso de telas em portas e janelas, eliminar criadouros do mosquito, entre outras<sup>4</sup>.

Atualmente, no Brasil, dentre as arboviroses que fazem diagnóstico diferencial com Zika vírus, estão a dengue e Chikungunya, devido a um quadro clínico bem semelhante<sup>8,9</sup>.

Devido a essa grande semelhança clínica entre Zika, dengue e chikungunya, o diagnóstico diferencial acaba sendo dificultado, sendo, portanto, necessária a realização de exames complementares para definição de um diagnóstico final. O atual método de escolha é a detecção viral através da reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR), sendo esse exame realizado durante a fase aguda da doença, ou seja, entre o primeiro e quinto dia do início do quadro sintomático<sup>8,9</sup>.

É de extrema importância realizar de forma correta esse diagnóstico diferencial, para evitar gastos do dinheiro público e, com isso, poder realizar uma educação em saúde de qualidade para um bom planejamento familiar no futuro.

Em relação a transmissão do Zika vírus, durante a gestação, mais especificamente no primeiro e segundo trimestre, a mesma poderá ser responsável por algumas alterações neurológicas como atrofia cerebral, ventriculomegalia, calcificações intracranianas, agenesia cerebelar e a mais conhecida, microcefalia<sup>6,7</sup>.

Entre os efeitos dessa síndrome congênita relacionada ao Zika vírus, pode-se observar alterações neurológicas nos segundo e terceiro trimestre da gestação. Além disso, outras alterações também foram observadas em recém nascidos como protuberância occipital acentuada, fontanelas fechadas ao nascer, excesso de pele no escalpo, hérnia umbilical<sup>10</sup>. Tais alterações geradas pela doença justificam o enorme receio das mulheres que pensavam em gestar durante a epidemia do ZIKV.

Apesar do risco de microcefalia por Zika ocorrer no primeiro e segundo trimestre, podemos considerar o primeiro como sendo o período mais perigoso dessa ocorrência. Já nos outros trimestres mais tardios, o risco maior de infecção por esse vírus passa a ser o crescimento intrauterino restrito e morte fetal<sup>4,11</sup>.

Pensando em um melhor acompanhamento de mulheres infectadas ou potencialmente expostas ao Zika vírus, a Society for maternal- fetal medicine, criou recomendações a serem seguidas: Se a ultrassonografia pré- natal mostrar circunferência cefálica maior do que 2 desvios padrões abaixo da média considerada



para idade gestacional, deve-se realizar avaliação da anatomia intracraniana fetal. Se essa anatomia intracraniana for normal, deve-se acompanhar com ultrassonografia a cada 3 a 4 semanas<sup>12</sup>.

A partir desse acompanhamento específico no pré-natal, a microcefalia será definida com a circunferência cefálica maior ou igual a 3 desvios padrões abaixo da média esperada para a idade gestacional, sendo o diagnóstico da mesma confirmado quando essa circunferência for maior ou igual a 5 desvios padrões abaixo da média para a idade gestacional. Após essa confirmação, deverá ser realizado um exame de neuroimagem a cada 3 a 4 semanas<sup>12</sup>.

Essa epidemia do vírus Zika em 2015 e 2016 foi marcada, não só pela disseminação da nova doença e informações relacionadas a mesma, mas também para a formação de um cenário propício ao surgimento de falas não baseadas em fontes confiáveis e informações falsas em redes sociais que foram classificadas como disseminação de boatos virtuais<sup>1,2</sup>.

O boato pode ser definido como uma história alternativa em relação ao posicionamento oficial, no caso do ZIKV, governo e autoridade de saúde, que influencia as informações, ganha visibilidade e, muitas vezes, passa a ser encarado como uma verdade<sup>2</sup>. Esses boatos serviram para aumentar a insegurança, medo e incerteza de uma população já fragilizada pelo desconhecido e colocar o assunto Zika vírus em pauta tanto na mídia quanto na “voz do povo”<sup>1,2</sup>.

Essa disseminação de falsas informações foi facilitada pelo fácil acesso à internet, que vem aumentando nos últimos anos, visto que o percentual de indivíduos com esse acesso chega a 57,5% da população total e mais de 90% das pessoas com acesso a internet estão conectadas por redes sociais<sup>2</sup>.

Esse fácil acesso a internet é de extrema importância para pesquisa e informação da população em geral, porém como as redes sociais, muitas vezes não possuem um filtro do que é falado e compartilhado, isso acaba facilitando a disseminação de informações falsas que servem apenas para aumentar o temor de um assunto desconhecido.

Com essa grande disseminação de informações, muitas vezes falsas, e a associação do ZIKV com malformações congênitas, era esperado uma interferência de forma direta no planejamento familiar, porém não foi exatamente isso que aconteceu.

Um estudo transversal, quantitativo com gestantes de alto risco buscou analisar

o conhecimento e a atitude das mesmas em relação a infecção pelo ZIKV. Esse estudo mostrou associação entre o ZIKV e a microcefalia, porém apontou a necessidade dessas gestantes buscarem mais informações e conhecimento sobre o assunto, pois para impedir a transmissão, 76% das gestantes não tomavam nenhuma atitude<sup>10</sup>.

Esse estudo demonstra que, de fato, a epidemia não interferiu de forma direta na rotina da maioria das gestantes, mesmo com a possibilidade e risco grande de uma transmissão vertical.

Por fim, a comparação do número de nascidos vivos entre os anos de 2014 e 2017, mostra que não houve uma grande variação da mesma, ou seja, mesmo após o início da epidemia pelo zika vírus e a sua associação com a microcefalia, o número de nascidos vivos por mulher não diminuiu significativamente. Inclusive, em 2015, que foi o ano com o pico de casos da infecção por Zika vírus, houve um aumento desses dados comparada ao ano anterior. O número de nascidos vivos por mulher no ano de 2014 foi de 2.979.259, em 2015 foi de 3.017.668, em 2016 foi de 2.857.800 e em 2017 foi de 2.923.535<sup>13</sup>.

Esses dados trazidos da base de dados SINASC, mostraram uma baixa interferência da epidemia no planejamento familiar, visto que as famílias continuaram a ter filhos durante esse período.

Apesar do grande receio gerado a partir da associação da microcefalia com a infecção pelo ZIKV, o estudo feito com gestantes de alto risco<sup>10</sup> e a comparação do número de nascidos vivos durante a epidemia, através de dados obtidos pelo SINASC<sup>13</sup>, mostrou que esse temor não interferiu diretamente na atitude das gestantes diante do risco de infecção e nem no planejamento familiar, visto que o número de nascimento não teve uma diminuição significativa durante a epidemia de infecção pelo ZIKV.

Além disso, durante a epidemia do ZIKV, a recomendação do ministério da saúde passou a ser de reformular o planejamento familiar e que, se possível, as famílias adiassem seus planos de engravidar até que houvesse uma melhora do surto da doença<sup>14</sup>.

Apesar dessa recomendação, um estudo feito por pesquisadores da universidade Estadual de Campinas mostrou que não houve aumento na compra e venda de contraceptivos no Brasil durante esse período<sup>14</sup>, indicando que não ocorreu, uma proteção maior dos casais durante essa epidemia, ou seja, o planejamento familiar não foi diretamente afetado pelo aumento de casos de ZIKV.

Por fim, Uma pesquisa apresentada pelo ministério da saúde, mostrou os índices de infectados pela síndrome causada pelo Zika vírus desde o ano de 2015, no qual teve início a sua epidemia, até o ano de 2019. A partir desse estudo, pode-se perceber que os anos de 2015 e 2016 foram marcados por um aumento da síndrome, chegando no pico de 1927 casos em 2017 e, partir de então, houve uma grande diminuição até o ano de 2019, quando atingiram a marca de 55 casos<sup>15</sup>.

Essa pesquisa mostra que, a relação da infecção pelo ZIVK com malformações congênitas não foi esquecido pela população em geral, e sim, deixou de aparecer com tanta frequência na mídia e discussões, devido a grande diminuição do número de casos nos últimos anos, naturalmente dando espaço para outros assuntos em pauta no momento.

### **CONCLUSÃO:**

Diante dos fatos apresentados, percebe-se que, existe uma associação comprovada entre o surgimento de malformações neurológicas em recém nascidos e gestantes infectadas pelo Zika vírus, sendo a principal delas a ocorrência de microcefalia.

A comprovação dessa associação em união ao pouco conhecimento sobre a doença durante a sua epidemia nos anos de 2015 e 2016, foram suficientes para gerar um cenário de medo, temor da população e, conseqüentemente, abertura para o surgimento de notícias falsas de fontes duvidosas.

Por um lado, esse temor e medo, do desconhecido foram utilizados de forma benéfica, visto que a doença não tem tratamento, apenas prevenção. A população pode ter um cuidado maior e utilizar medidas de combate a transmissão, uma vez que infecção ocorre a partir da picada do mosquito. Por outro lado, o surgimento de notícias falsas, serviu apenas para amedrontar uma população já fragilizada com o desconhecido.

Por fim, pode-se concluir que a queda do número de casos nos últimos anos pode ser considerada a responsável pela saída da doença da mídia e atenção da população e não o fato do assunto ter sido esquecido ao longo do tempo.

Apesar dessa diminuição significativa de casos ao longo dos anos, é de extrema importância que as medidas de prevenção sejam lembradas sempre e aplicadas no dia a dia da população, pois a microcefalia é uma malformação grave e que pode ser evitada com simples atitudes, como cuidados com criadouros de mosquitos, uso de telas e repelentes.

Não podemos esquecer que, apesar do foco em outras doenças, o Zika vírus

continua existindo e seus efeitos podem ser extremamente graves, principalmente em gestações. Esse fato demonstra a importância de uma educação da população, através de campanhas de conscientização, bem como investimentos em pesquisas do governo para, quem sabe um dia, esse quadro ser revertido com a descoberta de um tratamento ou profilaxia eficaz.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Albuquerque MFPM, Souza WV, Araújo TVB, Braga MC, Miranda Filho DB, Ximenes RAA, de Melo Filho DA, Brito CAA, Valongueiro S, Melo APL, Brandão-Filho SP, Martelli CMT. The microcephaly epidemic and Zika virus: building knowledge in epidemiology. *Cad Saude Publica*. 2018 Out [citado em 29 de mai 2021]; 8-12. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/qxpH3vtW5nHV5WfCBGGGfyd/?lang=en>
2. Garcia MP. Disseram por aí: deu zika na rede! Boatos e produção de sentidos sobre a epidemia de zika e microcefalia nas redes sociais. *Inst. FIOCRUZ*. 2017 [citado em 29 de mai 2021]; 215-232. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/23607>
3. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016 Mar [citado em 29 de mai 2021]; (10):374-951. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862926/>
4. Montenegro C, Rezende J. *Rezende Obstetrícia*. 2017 [citado em 29 de mai 2021]; (5):1194-1209. 13ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda.
5. Cunha LS, Medeiros WR, Lima Junior FAV, Pereira SA. Relationship between social inequality indicators and the spatial distribution of Zika Virus cases. *Cien Saude Colet*. 2020 mai. 2020 [citado em 29 de mai 2021]; 5-25. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/DHhyhpH8ZGjHbPVhXgGCtksM/?lang=en>
6. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KND. Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2016 [citado em 29 de mai 2021]; 78-93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479770/#:~:text=Results%3A%20Prolonged%20Zika%20virus%20RNA,pregnant%20woman%2053%20days%20postexposure>
7. Escosteguy CC, Escosteguy Medronho R, Rodrigues RC, da Silva LDR, de Oliveira BA, Machado FB, et al. Microcefalia e alterações do sistema nervoso central relacionadas à infecção congênita pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro: estudo transversal. 2017 [citado em 29 de mai 2021]; 1-9. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52939>
8. Silva N, et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2028 set [citado em 29 de mai 2021]; 27(3):2-10. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S16794974201800030006&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16794974201800030006&lng=pt&nrm=iso)

9. Azevedo R., Oliveira C, Vasconcelos P. Chikungunya risk for Brazil. Rev Saude Publica. 2015 [citado em 29 de mai 2021]; 49-58. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/kb49bVV6xWxJWfyszfjCCXJ/?lang=pt>
10. Garbin CAS, Teruel GP, Saliba TA, Moimaz SAS, Garbin AJÍ. Knowledge and attitude of women with high-risk pregnancy about the Zika virus transmission. Cien Saude Colet. 2021 Jan [citado em 29 de mai 2021]; 26(1):233-240. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/dcvjXKk8pzhKqJVvm3GrBXt/?lang=en>
11. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. 2016 Ago [citado em 29 de mai 2021]; 1-7. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27372398/>
12. Berry SM, Stone J, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine: Fetal blood sampling. SMFM. Clinical Guideline. 2013 [citado em 29 de mai 2021]; 1-11. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(13\)00746-1/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(13)00746-1/abstract)
13. Ministério da Saúde (BR), SISNAC. Sistema de Informações sobre Nascidos. 2014-2017. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702>
14. Orsi C. Zika não eleva venda de contraceptivos. UNICAMP. 2016 [citado em 29 de mai 2021]. Disponível em: <https://www.unicamp.br/unicamp/noticias/2016/12/20/zika-nao-eleva-venda-de-contraceptivos>
15. Dantas C. 2,6 mil casos suspeitos de pacientes afetados por malformações do zika ainda são investigados depois de 4 anos. G1 Notícias. 2019. [citado em 29 de mai 2021]. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/noticia/2019/12/05/26-mil-casos-suspeitos-de-pacientes-afetados-por-malformacoes-do-zika-ainda-sao-investigados-depois-de-4-anos.ghtml>

# INIBIDORES BOMBA DE PRÓTONS NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

## PROTON PUMP INHIBITORS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

João Victor W. A. de Angelis<sup>1</sup>; Cláudia Cristina D. Granito<sup>2</sup>; Mario C. A. Perez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. joaovictorwaa@gmail.com.

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

### RESUMO

**Introdução:** Os pacientes portadores da síndrome coronariana aguda são normalmente submetidos a uma dupla antiagregação plaquetária, uma vez que essa estratégia reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores. Contudo, os antiplaquetários podem aumentar o risco de sangramentos. Nesse sentido, os inibidores da bomba de prótons são frequentemente prescritos com o objetivo de reduzir o risco de efeitos colaterais gastrointestinais. **Objetivo:** Avaliar os desfechos clínicos do uso dos inibidores da bomba de prótons nos pacientes com síndrome coronariana aguda. **Métodos:** Esta é uma revisão bibliográfica, onde os descritores foram pesquisados no site DeCS.bvs.br e inseridos na pesquisa do acervo PUBMED, aplicando-se os seguintes filtros: ensaios clínicos e revisões sistemáticas publicados nos últimos 10 anos. Utilizando com o operador booleano “AND” os descritores *proton pump inhibitors*, *platelet aggregation inhibitors* e *acute coronary syndrome*, foram encontrados 25 artigos, ao passo que o mesmo procedimento utilizando os descritores *proton pump inhibitors*, *platelet aggregation inhibitors* e *gastrointestinal hemorrhage* levou à identificação de 28 artigos. Foram selecionados 14 artigos nesta revisão. Houve consulta a diretrizes nacionais e internacionais. **Conclusão:** Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos demonstram que os inibidores da bomba de prótons alteram a reatividade plaquetária e a biodisponibilidade dos agentes antiplaquetários. No entanto, revisões sistemáticas sobre o impacto dessa associação em desfechos cardiovasculares de pacientes com síndrome coronariana aguda têm produzido resultados divergentes. A validade clínica da associação dos inibidores da bomba de prótons com antiplaquetários permanece questionável, havendo necessidade de mais estudos para a formulação de recomendações mais seguras.

**Descritores:** inibidores da bomba de prótons, síndrome coronariana aguda, inibidores da agregação de plaquetas, hemorragia gastrointestinal.



## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with acute coronary syndrome usually undergo dual platelet antiaggregation in order to reduce the incidence of major cardiovascular events. However, such agents can increase the risk of bleeding. Thus, proton pump inhibitors are often prescribed in order to reduce the risk of gastrointestinal side effects. **Aims:** To evaluate the clinical outcomes related to the use of proton pump inhibitors in patients with acute coronary syndrome. **Methods:** This is a literature review, where the descriptors were searched on the DeCS.bvs.br website and entered into the PUBMED collection search, applying the following filters: clinical trials and systematic reviews published in the last 10 years. Using the descriptors "proton pump inhibitors", "platelet aggregation inhibitors", and "acute coronary syndrome" combined by the Boolean operator "AND", 25 articles were found, and using the descriptor "gastrointestinal hemorrhage" instead of "acute coronary syndrome", 28 articles were retrieved. Fourteen articles were selected for this review. National and international guidelines were consulted. **Conclusion:** Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies demonstrate that proton pump inhibitors alter platelet reactivity and the bioavailability of antiplatelet agents. However, analyses from systematic reviews on the impact of this association on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome are divergent. The clinical validity of the coadministration of proton pump inhibitors and antiplatelet agents remains questionable. Further studies are needed to formulate safer recommendations.

**Keywords:** *proton pump inhibitors, acute coronary syndrome, platelet aggregation inhibitors, gastrointestinal hemorrhage.*

## INTRODUÇÃO

A dor torácica aguda corresponde à queixa principal em mais de 5% dos atendimentos nas unidades de emergência, representando até 40% das causas de internação hospitalar. A precordialgia constitui o principal sintoma nos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), diagnóstico que é estabelecido em cerca de 25% dos pacientes que são admitidos nos departamentos de emergência com esse sintoma.<sup>1</sup>

O infarto agudo do miocárdio (IAM) representa a principal causa de morte no Brasil e no mundo. De acordo com dados obtidos no DATASUS, em 2017, no Brasil, o IAM representou 7,06% do total de óbitos (92.657 pacientes) e 10,2% das internações no Sistema Único de Saúde (SUS). Nos pacientes com idade superior a 50 anos, estrato etário em que se observa maior prevalência da doença, o IAM representou 25% das



internações.<sup>1</sup>

Os pacientes com suspeita de SCA podem ser divididos em dois grupos, de acordo com os achados no eletrocardiograma, que deve ser realizado e interpretado nos primeiros 10 minutos do atendimento médico. O primeiro grupo, denominado síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST (SCACSST), inclui os pacientes com dor torácica aguda que apresentam no eletrocardiograma um supradesnivelamento persistente do segmento ST ou um bloqueio de ramo esquerdo novo (ou presumivelmente novo). No segundo grupo, a síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (SCASSST) inclui os pacientes com dor torácica aguda sem supradesnivelamento persistente do segmento ST no eletrocardiograma. Neste último grupo, podemos observar a presença de outras alterações eletrocardiográficas que sugerem a existência de isquemia miocárdica, como infradesnivelamento transitório ou persistente do segmento ST e inversão da onda T. A SCASSST inclui os pacientes com angina instável e aqueles com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST). As apresentações clínicas nestas duas condições costumam ser indistinguíveis, sendo a diferenciação apenas possível através dos marcadores de necrose miocárdica (ex. troponina); esses biomarcadores são negativos na angina instável e positivos no IAMSST.<sup>1,2</sup>

Agentes inibidores da bomba de prótons (IBPs) são comumente prescritos nos departamentos de emergência, de forma “*off label*”, como prevenção a úlcera de estresse em pacientes selecionados, como aqueles em condições críticas, com necessidade de assistência ventilatória, sepse, grandes queimados e/ou politraumatizados. Um estudo observacional, transversal e retrospectivo, realizado na Espanha, demonstrou que a prescrição desses medicamentos geralmente é feita de forma inadequada nos serviços de emergência.<sup>3</sup>

No contexto da SCA, os pacientes são normalmente submetidos a uma antiagregação plaquetária dupla através do uso combinado, em geral, do ácido acetilsalicílico (AAS) com um inibidor do receptor plaquetário P2Y<sub>12</sub>, cujos representantes disponíveis no Brasil incluem o clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelor. Contudo, apesar de reduzirem a incidência de eventos cardiovasculares maiores, os antiplaquetários podem aumentar o risco de sangramentos, principalmente quando utilizados em altas doses, o que é particularmente comum no trato digestório, referente ao aumento de ocorrência de lesões de mucosa relacionadas ao uso do AAS. Dessa

forma, os IBPs são frequentemente utilizados, de forma preventiva, em associação com esses fármacos com o objetivo de diminuir o risco da ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais, como sangramentos digestivos. No entanto, algumas evidências sugerem que os IBPs podem interferir na ativação do clopidogrel, diminuindo o seu efeito antiplaquetário. O mecanismo provável estaria na inibição da CYP2C19 promovida pelos IBPs, com destaque para o omeprazol. A CYP2C19 é a principal isoenzima hepática responsável pela bioativação do clopidogrel, que é um pró-fármaco.<sup>1,4</sup>

## OBJETIVOS

Avaliar, com base em revisão da literatura, as recomendações e evidências relacionadas ao uso dos inibidores da bomba de prótons nos pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a dupla antiagregação plaquetária.

## MÉTODOS

Esta é uma revisão bibliográfica, onde os descritores foram pesquisados no site DeCS.bvs.br e inseridos no acervo PUBMED ([ncbi.nlm.gov/PubMed](http://ncbi.nlm.gov/PubMed)), aplicando-se os seguintes filtros: ensaio clínico e revisão sistemática no tipo de estudo e data de publicação nos últimos 10 anos. Utilizando com o operador booleano “AND” os descritores *proton pump inhibitors*, *platelet aggregation inhibitors* e *acute coronary syndrome*, foram encontrados 25 artigos, ao passo que o mesmo procedimento utilizando os descritores *proton pump inhibitors*, *platelet aggregation inhibitors* e *gastrointestinal hemorrhage* levou ao reconhecimento de 28 artigos. Desses 53 artigos, após a leitura dos seus resumos, 14 foram selecionados e utilizados nesta revisão. Houve consulta também às diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia a respeito de angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (2021), à V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (2015), às diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para o manejo de síndromes coronárias agudas em pacientes que se apresentam sem elevação persistente do segmento ST (2020) e à Diretriz do Colégio Americano de Cardiologia e a Associação Americana do Coração focada na atualização da duração da terapia antiplaquetária dupla em pacientes com doença arterial coronariana (2016).

## DISCUSSÃO

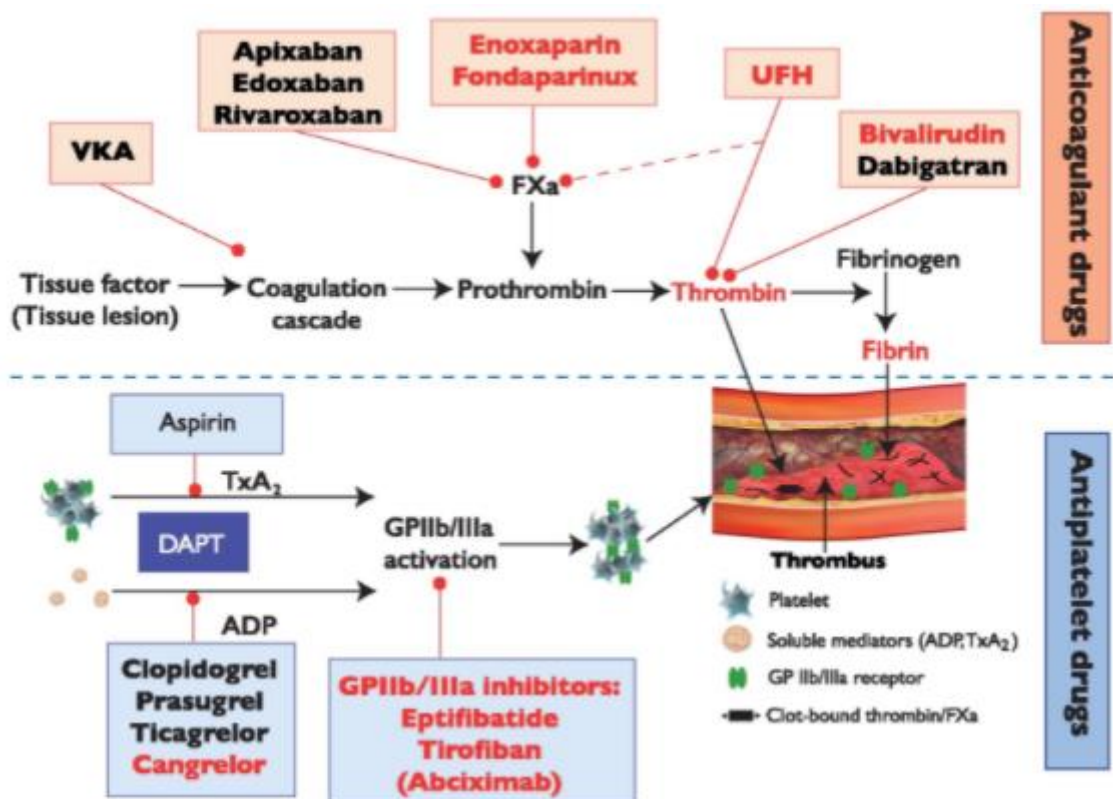
A ruptura ou erosão da placa aterosclerótica coronariana e a subsequente

ativação plaquetária e trombose representa o principal mecanismo de deflagração das síndromes coronarianas agudas. Esse conhecimento proporcionou novos estudos e avanços na terapia antiplaquetária, que culminaram no conceito atual da dupla antiagregação plaquetária na SCA, que é feita com o ácido acetilsalicílico (AAS) e um fármaco inibidor do receptor plaquetário P2Y12.<sup>1</sup>

Exceto nos casos de contraindicação formal ao uso, que incluem hipersensibilidade conhecida, úlcera péptica ativa, discrasia sanguínea ou hepatopatia grave, o AAS deve ser sempre prescrito e administrado o mais rapidamente possível no contexto da SCA. Estudos publicados nos anos 1980 evidenciaram um nítido impacto tanto na redução da ocorrência do infarto agudo do miocárdio não fatal, quanto na mortalidade em curto e médio prazo, com a utilização desse fármaco no tratamento das síndromes coronarianas agudas. A posologia recomendada é uma dose de ataque de 150 a 300 mg, devendo os comprimidos serem mastigados com vistas a facilitar a sua absorção, seguida por uma dose de manutenção de 75 a 100 mg ao dia.<sup>1,5</sup>

Com relação aos inibidores do receptor P2Y12, estão disponíveis para uso no Brasil os derivados tienopiridínicos, representados pelo clopidogrel e prasugrel, e o derivado da ciclopentiltriazolopirimidina (“não tienopiridínico”), representado pelo ticagrelor. Os derivados tienopiridínicos têm seu efeito terapêutico relacionado ao bloqueio da agregação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina (ADP), bloqueando de forma irreversível o receptor P2Y12 plaquetário. O derivado da ciclopentiltriazolopirimidina é um inibidor reversível da agregação plaquetária induzida por ADP. O cangrelor também é um bloqueador reversível do receptor P2Y12, administrado por via intravenosa, que apresenta início e término rápido de ação, porém, não está disponível para uso no Brasil.<sup>1</sup> A Figura 1 ilustra os mecanismos de ação dos fármacos antiplaquetários e anticoagulantes atualmente disponíveis.<sup>6</sup>

Figura 01: Alvos farmacológicos dos tratamentos antitrombóticos em pacientes com SCASSST.



Os medicamentos com administração por via oral são mostrados em letras pretas, enquanto aqueles de administração por via parenteral preferencial são mostrados em vermelho. O abciximab (entre parênteses) não é mais fornecido. O cangrelor não está disponível no Brasil. ADP = difosfato de adenosina; DAPT = terapia antiplaquetária dupla; FXa = fator X ativado; GP = glicoproteína; TxA<sub>2</sub> = tromboxano A<sub>2</sub>; UFH = heparina não fracionada; VKA = antagonista da vitamina K. Fonte: Collet JP<sup>6</sup>.

O clopidogrel é um dos inibidores do receptor plaquetário P2Y<sub>12</sub> mais utilizados na prática clínica. Em associação com o AAS, o clopidogrel teve a sua eficácia documentada no contexto da SCASSST através do estudo CURE e, de um modo geral, está indicado se houver risco moderado ou alto para novos eventos isquêmicos. No contexto do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCST), ensaios clínicos randomizados como o estudo CLARITY e o grande estudo COMMIT/CCS-2 demonstraram que o clopidogrel adicionado ao AAS foi capaz de reduzir desfechos como morte, IAM e acidente vascular encefálico (AVE). A posologia do clopidogrel consiste em uma dose de ataque de 300 mg, seguida por uma dose diária de manutenção de 75 mg. Em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) e com baixo risco de sangramento, após demonstração no estudo CURRENT OASIS-7 de redução da incidência de óbito de origem cardiovascular, IAM não fatal, AVE e trombose de *stent*, pode-se considerar uma dose de ataque de 600 mg, seguida por dose de manutenção inicial de 150 mg nos primeiros 7 dias e, após esse período, dose de manutenção de 75 mg ao dia. Nos pacientes com IAMCST que receberão fibrinolíticos, o clopidogrel é o único inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub> recomendado,

tendo em vista que a eficácia e a segurança do prasugrel e do ticagrelor ainda não foram estudados nesse contexto. O tempo de uso do medicamento deve ser de 12 meses, independentemente do tratamento recebido (clínico, percutâneo ou cirúrgico).<sup>1,5</sup>

A má resposta ao fármaco, ou seja, a obtenção de um nível de inibição plaquetária abaixo do esperado com o uso do clopidogrel, está associada à maior incidência de eventos trombóticos, especialmente nos pacientes que foram submetidos à uma ICP com implante de *stent*. Os principais fatores relacionados com a má resposta ao clopidogrel são: (1) variabilidade genética, associada a polimorfismos nas enzimas do citocromo P450 (p.ex., CYP2C19) que estão envolvidas no processo de metabolização hepática do fármaco; (2) fatores farmacocinéticos, associados com a expressão da glicoproteína P nas células epiteliais intestinais, o que impacta no processo de absorção intestinal do medicamento; e (3) utilização concomitante de outros fármacos que podem interferir no metabolismo hepático mediado pelas enzimas do citocromo P450, inibindo-as ou estimulando-as.<sup>1</sup>

O prasugrel é um tienopiridínico de geração mais recente que apresenta algumas vantagens em relação ao clopidogrel, como metabolismo mais simples, início de ação mais rápido, maior habilidade para inibição plaquetária e menor interação com medicamentos metabolizados pelo citocromo P450. O estudo TRITON-TIMI 38 demonstrou superioridade do prasugrel em relação ao clopidogrel na redução de desfechos como óbito de causa cardiovascular, reinfarto, AVE e trombose de *stent* nos pacientes com SCA submetidos à ICP. No entanto, observou-se um aumento no risco de sangramento maior pelo critério TIMI nos pacientes que utilizaram o prasugrel, principalmente naqueles com antecedente de AVE ou ataque isquêmico transitório (AIT), idade  $\geq 75$  anos e peso  $< 60$  kg, de forma que o uso do prasugrel deve ser evitado nesses casos. Em relação à posologia, recomenda-se uma dose de ataque de 60 mg, seguida por uma dose de manutenção de 10 mg uma vez ao dia. Assim como o clopidogrel, o prasugrel também deve ser continuado por 12 meses.<sup>1,5</sup>

O ticagrelor, ao contrário dos tienopiridínicos, exerce um bloqueio reversível dos receptores P2Y<sub>12</sub> e não depende da metabolização hepática para o início de sua ação, exercendo, dessa forma, um efeito antiagregante plaquetário mais intenso, rápido e consistente quando comparado ao clopidogrel. O ticagrelor pode ser associado ao AAS em pacientes com IAMCST em programação de ICP primária. A posologia recomendada é uma dose de ataque de 180 mg, seguida de uma dose de manutenção diária de 90

mg. O ticagrelor não é recomendado para pacientes em programa de hemodiálise e/ou que apresentem alteração moderada ou grave da função hepática.<sup>1,5</sup>

A ocorrência de sangramentos está associada a um prognóstico adverso nas SCA; sempre que possível, medidas devem ser adotadas para a redução do seu risco. Nos pacientes com SCA submetidos a ICP, o uso dos inibidores do receptor plaquetário P2Y12 está recomendado por pelo menos 12 meses após o procedimento, enquanto o uso do AAS deve ser mantido *ad aeternum*. O sangramento gastrointestinal é um evento adverso frequente no primeiro ano após a ICP, muitas vezes levando a uma interrupção temporária da terapia antiplaquetária enquanto se aguarda a identificação e o tratamento da causa da hemorragia. Importante destacar que o risco médio de sangramento gastrointestinal no 1º ano após o início do uso dos inibidores P2Y12 é de 4,2%, aumentando para mais de 8% nos pacientes com mais de 75,4 anos.<sup>7</sup>

Um estudo de coorte observacional realizado nos Estados Unidos com 37.019 pacientes entre os anos de 2010 e 2018 comparou a segurança do clopidogrel, prasugrel e ticagrelor, quantificando o risco de sangramento gastrointestinal nos pacientes com SCA após ICP. Ao longo da observação, 5,1% dos pacientes que receberam o clopidogrel experimentaram sangramento gastrointestinal em comparação com 4,1% no grupo que recebeu o prasugrel, sugerindo uma redução de 21% no risco relativo de sangramento gastrointestinal quando comparado o prasugrel com o clopidogrel (HR 0,79; IC 95%: 0,64-0,97;  $p < 0,0001$ ). Numa análise de subgrupos, naqueles com SCASSST, as taxas entre os dois fármacos foram semelhantes. No entanto, no subgrupo com IAMCST, o uso do prasugrel foi associado a uma redução de 36% no risco relativo de sangramento gastrointestinal quando comparado com o uso do clopidogrel (HR 0,64; IC 95%: 0,49-0,85;  $p < 0,0001$ ).<sup>7</sup>

No mesmo estudo, quando realizada a comparação do clopidogrel com o ticagrelor, este último foi associado a um risco relativo 37% menor de sangramento gastrointestinal no subgrupo com IAMCST (HR 0,63; IC 95%: 0,42-0,93;  $p < 0,0001$ ), ao passo que no subgrupo com SCASSST esse risco foi 34% menor (HR 0,66; IC 95%: 0,52-0,83;  $p < 0,0001$ ). Quando comparado o ticagrelor com o prasugrel, foi possível observar taxas semelhantes de risco de sangramento gastrointestinal tanto no grupo geral quanto nos subgrupos com IAMCST e com SCASSST. O estudo demonstrou que nesses pacientes, a incidência de sangramento gastrointestinal superior é mais frequente que o sangramento gastrointestinal inferior.<sup>7</sup>

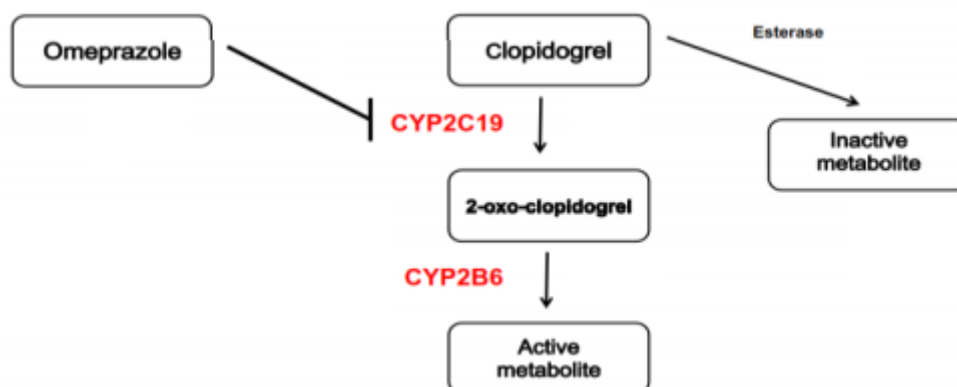


Durante a hospitalização, os pacientes com SCA podem ser classificados em diferentes níveis de risco para a ocorrência de sangramento maior através do uso de escores. Um deles é o escore CRUSADE, obtido através da análise das seguintes variáveis: hematócrito basal (%), *clearance* de creatinina (mL/min), frequência cardíaca (bpm), gênero, sinais de insuficiência cardíaca na apresentação, doença vascular prévia, diabetes melito e pressão arterial sistólica (mmHg).<sup>1</sup>

O clopidogrel, que é administrado pela via oral, pode ser absorvido e extensivamente metabolizado pela enzima esterase, resultando em um metabólito inativo. Além disso, a droga é metabolizada sequencialmente pelas enzimas hepáticas CYP2C19 e CYP2B6, formando, respectivamente, o 2-oxo-clopidogrel (metabólito intermediário) e o metabólito ativo do clopidogrel.<sup>8</sup> Como assinalado anteriormente, a utilização concomitante de outros fármacos que podem interferir no metabolismo hepático mediado pelas enzimas do citocromo P450, inibindo-as ou estimulando-as, pode interferir na eficácia do agente antiagregante plaquetário em questão.<sup>1</sup> Dessa forma, sua administração conjunta com drogas que inibem a enzima hepática CYP2C19 pode resultar em alterações na sua farmacocinética e farmacodinâmica.

O omeprazol é um inibidor da bomba de prótons com ampla utilização no exercício profissional da medicina, sendo notadamente conhecido por ser um potente inibidor da enzima hepática CYP2C19 (Figura 2). Dessa forma, quando o omeprazol e o clopidogrel são administrados associadamente, níveis plasmáticos do clopidogrel podem ser aumentados, enquanto os níveis do seu metabólito ativo podem ser significativamente reduzidos no plasma. A redução dos níveis plasmáticos do metabólito ativo do clopidogrel pode diminuir a atividade antiplaquetária do fármaco, aumentando o risco de efeitos cardiovasculares adversos, como infarto agudo do miocárdio e trombose de *stent*.<sup>8</sup>

Figura 02: Diagrama esquemático da interação farmacocinética droga-droga entre clopidogrel e omeprazol.





A interação medicamentosa entre clopidogrel e omeprazol ocorre por um mecanismo competitivo, com inibição provocada pelo último da enzima hepática CYP2C19. Fonte: Tangamornsuksan W<sup>8</sup>.

Estudos cruzados, randomizados e controlados com placebo foram conduzidos em 282 indivíduos saudáveis com o objetivo de investigar a existência de interação entre o clopidogrel e os inibidores da bomba de prótons (IBPs).<sup>9</sup>

No primeiro estudo, avaliou-se a interação entre o clopidogrel, utilizando uma dose de ataque de 300 mg e dose de manutenção de 75 mg/dia, com o omeprazol, na dose de 80 mg/dia. A análise do estudo revelou o aumento da biodisponibilidade do antiagregante inalterado em 51% e uma diminuição da biodisponibilidade do seu metabólito ativo em 40%.<sup>9</sup>

Um segundo estudo foi conduzido respeitando um intervalo de 12 horas entre a administração do omeprazol e do clopidogrel. Os resultados obtidos foram um aumento de 37% na biodisponibilidade do fármaco antiagregante inalterado e uma redução de 47% na biodisponibilidade do seu metabólito ativo. Ou seja, comparado ao estudo 1, não foram observadas mudanças significativas com o aumento do tempo de intervalo entre as administrações dos fármacos testados.<sup>9</sup>

O estudo 3 foi conduzido utilizando doses aumentadas de clopidogrel (dose de ataque de 600 mg e dose de manutenção de 150 mg/dia). Observou-se um aumento de 44% na biodisponibilidade do clopidogrel inalterado e uma diminuição de 41% na biodisponibilidade do seu metabólito ativo. Dessa forma, a duplicação da dose do clopidogrel não foi capaz de suplantar os prejuízos decorrentes da interação medicamentosa existente entre o fármaco e o omeprazol.<sup>9</sup>

No estudo 4, as mesmas doses do clopidogrel utilizadas pelo estudo 1 foram associadas ao pantoprazol, na dose de 80 mg/dia, ao invés do omeprazol. Os resultados obtidos revelaram um aumento na biodisponibilidade do clopidogrel inalterado de 19% e uma redução de 14% na biodisponibilidade do seu metabólito ativo.<sup>9</sup>

O menor efeito na biodisponibilidade do metabólito ativo do clopidogrel observada após o uso de um outro IBP, no caso o pantoprazol, sugere que a interação medicamentosa entre o fármaco e o omeprazol não ocorre por diminuição da absorção intestinal secundária a uma elevação do pH gástrico – efeito consequente à ação de todos os inibidores da bomba de prótons (efeito de classe) –, mas, sim, por uma interação metabólica entre o clopidogrel e o omeprazol.<sup>9</sup>

Como visto anteriormente, essa interação está relacionada com a inibição da enzima hepática CYP2C19 provocada pelo omeprazol, uma vez que ela representa a

principal enzima envolvida na conversão do clopidogrel no seu metabólito ativo. Todavia, o pantoprazol tem baixo potencial para inibir a CYP2C19.<sup>9</sup>

Um outro estudo, projetado para determinar os efeitos de quatro diferentes inibidores da bomba de prótons (dexlansoprazol, lansoprazol, omeprazol e esomeprazol) sobre a farmacocinética e farmacodinâmica do clopidogrel, demonstrou a existência de diferenças entre as drogas. Em comparação com a sua administração isolada, a biodisponibilidade do clopidogrel (75 mg/dia) foi reduzida quando coadministrado com o omeprazol (80 mg/dia) e o esomeprazol (40 mg/dia). Contudo, a biodisponibilidade do clopidogrel quando utilizado isoladamente foi equivalente quando ele foi coadministrado com o dexlansoprazol (60 mg/dia) e o lansoprazol (30 mg/dia). De forma adicional, o esomeprazol e o omeprazol reduziram a concentração plasmática máxima do clopidogrel em maior grau quando comparados com o lansoprazol e o dexlansoprazol. No entanto, como o tempo para o clopidogrel alcançar a concentração de pico não foi alterado por nenhum dos IBPs testados, demonstra-se não haver acometimento da absorção intestinal do clopidogrel pelos fármacos dessa classe farmacológica.<sup>10</sup>

Em relação aos aspectos farmacodinâmicos, demonstrou-se que a coadministração do clopidogrel com omeprazol e esomeprazol reduziu a capacidade de inibição da função plaquetária, podendo impactar no risco de isquemia ou eventos trombóticos após ICP.<sup>10</sup>

Assim, com base nos trabalhos anteriormente discutidos, é possível afirmar que a ocorrência de redução da atividade antiplaquetária, bem como, da biodisponibilidade do metabólito ativo do clopidogrel, quando da associação deste aos IBPs, especialmente ao omeprazol, é uma questão bem estabelecida em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

A questão que persiste é: existiria algum impacto decorrente desses achados no aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos nos pacientes com SCA?

Uma análise do estudo TRILOGY avaliou o risco de eventos isquêmicos nos pacientes com SCA tratados sem revascularização miocárdica, que foram randomizados para receberem clopidogrel ou prasugrel em associação a um IBP. A frequência e o risco de infarto agudo do miocárdio entre os pacientes randomizados para uso do clopidogrel foram maiores quando este fármaco foi coadministrado com um IBP. Contudo, como esse estudo não observou alterações na reatividade plaquetária ao longo do tempo com a coadministração de IBP, nem diferenças em função do tipo de IBP utilizado, não foi

possível vincular esse aumento na taxa de infarto do miocárdio a uma modificação na função plaquetária mediada pelo uso do IBP, sugerindo a existência de outros fatores na população estudada, que incluía pacientes com idade de 75 anos e diagnóstico de SCA, manejados sem revascularização cirúrgica, com necessidade de tratamento com IBP a longo prazo.<sup>11</sup>

Uma análise do estudo PLATO avaliou a relação entre o uso de IBP e complicações cardiovasculares em pacientes com SCA randomizados para o uso de clopidogrel ou ticagrelor. A análise demonstrou que, em pacientes com SCA, o uso de IBP antes da randomização no subgrupo que recebeu clopidogrel elevou a taxa de desfechos clínicos adversos como morte de origem cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. No entanto, surpreendentemente, o ticagrelor associado ao uso de IBP também elevou a taxa de eventos clínicos adversos. Diferentemente do clopidogrel, o ticagrelor é um inibidor do receptor plaquetário P2Y12 de ação direta, isto é, não requer biotransformação hepática e não possui interação farmacocinética ou farmacodinâmica conhecida com os IBPs.<sup>12</sup>

Houve, na análise do estudo PLATO, um aumento semelhante na taxa de ocorrência de eventos clínicos adversos nos pacientes que faziam uso de outras medicações com ação gastrointestinal, como os antagonistas do receptor H2.<sup>12</sup>

Por conseguinte, o uso de um IBP não demonstrou ser a causa de uma maior taxa de desfechos clínicos adversos, mas, sim, um marcador de risco, pois, em geral, os pacientes que fazem uso dessas medicações são mais velhos, possuem comorbidades relacionadas (cardiovasculares ou não) e maior risco de mortalidade.<sup>12</sup>

Em relação à taxa de sangramento, observou-se um aumento de incidência naqueles que faziam uso de IBP associado ao clopidogrel. O grupo que apresentou as taxas de complicações cardiovasculares mais baixas foi aquele composto pelos pacientes que não receberam nenhuma medicação com ação no trato gastrointestinal. As taxas de eventos adversos cardiovasculares foram semelhantes entre os usuários de omeprazol e pantoprazol. Tal achado diverge dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, que demonstram diferenças na biodisponibilidade do metabólito ativo e na reatividade plaquetária do clopidogrel a depender do IBP coadministrado. Os achados desse estudo não apoiam a necessidade de se evitar o uso concomitante do IBP com o clopidogrel ou o ticagrelor.<sup>12</sup>

Um ensaio clínico prospectivo e randomizado, realizado no Hospital Geral da

Região Militar de Shenyang na China com o objetivo de avaliar o efeito do IBP (omeprazol ou pantoprazol) sobre a reatividade plaquetária de pacientes com SCASST que receberam clopidogrel e que foram submetidos a ICP, também evidenciou a inexistência de diferenças na resposta plaquetária entre os grupos que receberam omeprazol ou pantoprazol.<sup>13</sup>

Os pacientes foram acompanhados por 30 e 180 dias após a ICP. Durante esse período de acompanhamento, não houve diferenças entre os grupos nas taxas de ocorrência de trombose de *stent*, complicações cardiovasculares, sangramentos maiores e acidente vascular encefálico. Os resultados obtidos sugerem que a coadministração do omeprazol ou pantoprazol com o clopidogrel, em pacientes com SCASST submetidos a ICP, não restringe a agregação plaquetária induzida por ADP.<sup>13</sup>

Uma revisão sistemática englobando 32 estudos e envolvendo cerca de 160.000 pacientes avaliou os efeitos cardiovasculares do uso concomitante de IBP e clopidogrel em pacientes com doença arterial coronariana. Uma meta-análise envolvendo 17 estudos de coorte componentes dessa revisão sistemática revelou que o uso concomitante de IBPs e clopidogrel foi associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, enquanto uma meta análise com 9 estudos de coorte ou caso-controle demonstrou um risco aumentado de SCA. No entanto, o uso de IBP em pacientes tratados com clopidogrel não foi associado a um risco aumentado de morte por todas as causas, morte de origem cardiovascular, trombose de *stent* ou AVE. Em verdade, com exceção do pantoprazol, não foi observada uma associação entre risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos e uso de IBPs. Tal resultado foi inconsistente com estudos prévios.<sup>14</sup>

É notório, que a explicação para o fato do tratamento combinado com IBP e clopidogrel exacerbar a incidência da SCA, mas não de AVE, tendo em vista que ambas as condições compartilham a aterosclerose como principal mecanismo patogênico, não é totalmente esclarecida.<sup>14</sup>

Uma outra revisão sistemática, com meta-análise de 12 estudos que incluíram mais de 50.000 pacientes, avaliou o risco de eventos cardiovasculares adversos entre os pacientes com SCA que receberam IBP e clopidogrel e que foram tratados com ICP.<sup>15</sup>

Essa meta-análise demonstrou que a terapia concomitante está associada a um risco significativamente aumentado de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio e AVE. Não foi observado diferenças na mortalidade por todas as causas

ou, isoladamente, de origem cardiovascular. Há que se ressaltar que esse estudo avaliou os IBPs como uma classe farmacológica, não sendo procedida nenhuma análise particular separada.<sup>15</sup>

As recomendações das diretrizes nacionais e internacionais atuais são de evitar o uso concomitante do clopidogrel com o omeprazol e esomeprazol, IBPs reconhecidos como inibidores potentes da enzima hepática CYP2C19.

A despeito da existência de tais *guidelines*, uma meta-análise que englobou 23 estudos e 222.311 pacientes e avaliou individualmente o impacto da associação do clopidogrel com cada IBP (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol), demonstrou que todos os IBPs levaram a aumento na incidência de desfechos cardiovasculares adversos quando coadministrados com o clopidogrel; por conseguinte, não foram evidenciadas diferenças de impacto clínico de IBPs específicos. Nesses termos, tal achado demonstra que o omeprazol e o esomeprazol não devem ser considerados como os únicos agentes da classe IBP afetados por essa interação droga-droga.<sup>16</sup>

Além das meta-análises que avaliaram o risco da ocorrência de eventos cardiovasculares decorrentes da associação farmacológica de antiagregante plaquetário com IBP, quanto ao risco de eventos hemorrágicos, uma meta-análise com 5 estudos e 6.239 pacientes demonstrou uma redução estatisticamente significativa na taxa de sangramentos gastrointestinais superiores evidentes e ocultos, além de redução no desenvolvimento de erosões e úlceras gástricas nos pacientes submetidos a ICP e que receberam IBP juntamente com dupla antiagregação plaquetária.<sup>17</sup>

Uma atualização feita em 2016 nas diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana do Coração acerca da utilização de dupla antiagregação plaquetária recomenda a coadministração de IBP nos pacientes que possuem histórico de sangramento gastrointestinal (grau de recomendação classe I). Nos pacientes com risco aumentado de sangramento gastrointestinal, como aqueles com idade avançada e que fazem uso concomitante de varfarina, esteroides ou anti-inflamatórios não esteroidais, é considerado razoável o uso de IBP (grau de recomendação classe IIa). Já o uso rotineiro de IBP não é recomendado, pois não traz benefícios para os pacientes com baixo risco de sangramento gastrointestinal (grau de recomendação classe III).<sup>18</sup>

As recomendações da Diretriz Europeia para uso de IBPs nos pacientes com

SCASST submetidos a dupla antiagregação plaquetária indicam a sua administração nos pacientes com (1) história progressiva de úlcera péptica e/ou hemorragia gastrointestinal, (2) utilização conjunta de terapia anticoagulante, (3) uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides e/ou uso de corticosteroides ou (4) presença de duas ou mais das seguintes condições: idade  $\geq$  65 anos, diagnóstico de dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, infecção por *Helicobacter pylori* e uso crônico de álcool.<sup>6</sup>

A recomendação da Diretriz Brasileira de SCASST é de evitar o uso de IBP (principalmente o omeprazol) em conjunto com clopidogrel. O uso empírico dos bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub>, como a ranitidina, pode ser procedido nos pacientes com maior risco de sangramento gastrointestinal, como aqueles com antecedente de hemorragia digestiva, úlcera péptica diagnosticada, infecção por *Helicobacter pylori*, idade  $\geq$  65 anos e que fazem uso concomitante de anticoagulantes ou anti-inflamatórios esteroides. Nesse sentido, caso o uso de um IBP seja necessário, sugere-se o pantoprazol, cujo metabolismo via CYP P450 é menos pronunciado.<sup>1</sup>

## CONCLUSÃO

Diversos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos demonstram a existência de alterações na reatividade plaquetária e redução da biodisponibilidade dos inibidores do receptor plaquetário P2Y<sub>12</sub> quando coadministrados com IBP. Essa interação não parece estar relacionada a um efeito de classe.

O omeprazol, um dos principais representantes da classe dos IBPs, é um potente inibidor da CYP2C19, uma das principais enzimas hepáticas envolvidas na metabolização do clopidogrel, um fármaco inibidor do receptor plaquetário P2Y<sub>12</sub> pertencente ao grupo das tienopiridinas, que necessita do mecanismo de primeira passagem hepática para a formação do seu metabólito ativo.

Apesar das evidências apontarem uma redução do efeito antiplaquetário dos inibidores P2Y<sub>12</sub> quando coadministrados com IBPs, observamos a existência de divergências nos estudos que analisaram o impacto dessa interação sobre a incidência de desfechos cardiovasculares adversos em pacientes com SCA.

Um maior risco de eventos cardiovasculares adversos, em geral, é observado nos estudos com pacientes submetidos a ICP. Quando avaliamos os IBPs individualmente, alguns estudos demonstram menores taxas de eventos cardiovasculares adversos com o uso do pantoprazol, o que pode sugerir o seu uso preferencial nos pacientes que possuem indicação para uso de IBP e que recebem dupla



antiagregação plaquetária.

Observadas as diretrizes nacionais e internacionais e evidências provenientes de estudos clínicos, existe um certo consenso de que há benefício na prescrição dos IBPs somente para os pacientes que apresentam alto risco de sangramento intestinal, como aqueles com história prévia de hemorragia e/ou úlcera gastrointestinal.

Contudo, não há um consenso definitivo acerca do tema, dada a existência de estudos divergentes. Dessa forma, é recomendável uma avaliação cuidadosa da relação risco *versus* benefício antes da prescrição de IBPs para os pacientes com SCA que possuem indicação de dupla antiagregação plaquetária.

Por fim, a validade clínica ou relevância da interação entre IBPs e o agente antiplaquetário inibidor de P2Y12 mais utilizado na prática clínica, o clopidogrel, permanece questionável, em razão de diversos potenciais fatores de confundimento poderem estar relacionados. Por essa razão, não há dúvidas quanto à necessidade de novos estudos para a elucidação dos impactos clínicos dessa associação para a formulação de recomendações mais seguras e definitivas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Précoma DB, Lemke W, Timerman A, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. 2021;00(00):00.
2. Barstow C, Rice M, McDivitt JD. Acute Coronary Syndrome: Diagnostic Evaluation. American family physician [Internet]. 2017 Feb 1 [citado em 7 jun. 2021];95(3):170–7. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2017/0201/p170.html>
3. Granero-Melcon B, Morrás I, Galán-DeJuana M, Abad-Santos F. Appropriateness of the use of proton pump inhibitors in the Emergency Department of a Spanish university hospital. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva [Internet]. 2018 Dec [citado em 7 jun. 2021];110(12):755–61. Disponível em: <https://www.reed.es/ArticuloFicha.aspx?id=3142&hst=0&idR=67&tp=1>
4. Yan Y, Wang X, Fan J-Y, Nie S-P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, et al. Impact of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel or ticagrelor on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. Journal of geriatric cardiology : JGC [Internet]. 2016 Mar [citado em 7 jun. 2021];13(3):209–17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826890/>
5. Avezum Junior Á, Feldman A, Carvalho AC de C, Sousa ACS, Mansur A de P, Bozza AEZ, et al. [V Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Acute Myocardial Infarction Treatment with ST Segment Elevation]. Arquivos brasileiros de cardiologia [Internet]. 2015 Aug [citado em 7 jun. 2021];105(2 Suppl 1):1–105.



Disponível

em:

[http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2015/02\\_TRATAMENTO%20DO%20IAM%20COM%20SUPRADESNIVEL%20DO%20SEGMENTO%20ST.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2015/02_TRATAMENTO%20DO%20IAM%20COM%20SUPRADESNIVEL%20DO%20SEGMENTO%20ST.pdf)

1. 6. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* [Internet]. 2021 Jun 14 [citado em 7 jun. 2021];42(23):2298. Disponível em: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm>
6. Abraham NS, Yang EH, Noseworthy PA, Inselman J, Yao X, Herrin J, et al. Fewer gastrointestinal bleeds with ticagrelor and prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2020 Aug [citado em 7 jun. 2021];52(4):646–54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15790>
7. Tangamornsuksan W, Thiansupornpong P, Morasuk T, Lohitnavy O, Lohitnavy M. A pharmacokinetic model of drug-drug interaction between clopidogrel and omeprazole at CYP2C19 in humans. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual International Conference* [Internet]. 2017 Jul [citado em 7 jun. 2021];2017:2704–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29060457/>
8. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clinical pharmacology and therapeutics* [Internet]. 2011 Jan [citado em 7 jun. 2021];89(1):65–74. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.2010.219>
9. Frelinger AL 3rd, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, Nigam A, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexametazone, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2012 Apr 3 [citado em 7 jun. 2021];59(14):1304–11. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971200246X?via%3Dihub>
10. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, Lokhnygina Y, Neely B, Corbalán R, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary

- Syndromes trial. American heart journal [Internet]. 2015 Oct [citado em 7 jun. 2021];170(4):683. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002870315003762?via%3Dihub>
11. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. Circulation [Internet]. 2012 Feb 28 [citado em 7 jun. 2021];125(8):978–86. Disponível em: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  12. Gu R-X, Wang X-Z, Li J, Deng J, Li X-X, Wang J. Effects of omeprazole or pantoprazole on platelet function in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients receiving clopidogrel. Military Medical Research [Internet]. 2016 Dec 15 [citado em 7 jun. 2021];3:38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159972/>
  13. Huang B, Huang Y, Li Y, Yao H, Jing X, Huang H, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Archives of medical research [Internet]. 2012 Apr [citado em 7 jun. 2021];43(3):212–24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0188440912001208?via%3Dihub>
  14. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. Journal of managed care & specialty pharmacy [Internet]. 2016 Aug [citado em 7 jun. 2021];22(8):939–47. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6141192/>
  15. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. International journal of cardiology [Internet]. 2013 Aug 10 [citado em 7 jun. 2021];167(3):965–74. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(12\)00290-2/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(12)00290-2/fulltext)
  16. Khan MY, Siddiqui WJ, Alvarez C, Aggarwal S, Hasni SF, Ahmad A, et al. Reduction in postpercutaneous coronary intervention angina in addition to gastrointestinal events in patients on combined proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. European journal of gastroenterology & hepatology [Internet]. 2018 Aug [citado em 7 jun. 2021];30(8):847–53. Disponível em: [https://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2018/08000/Reduction\\_in\\_postpercutaneous\\_coronary.7.aspx](https://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2018/08000/Reduction_in_postpercutaneous_coronary.7.aspx)
  17. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016

ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery [Internet]. 2016 Nov [citado em 7 jun. 2021];152(5):1243–75. Disponível em: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000404?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000404?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed).

# USO DE GLICOSE EM PROCEDIMENTOS DOLOROSOS NA NEONATOLOGIA

## USE OF GLUCOSE IN PAINFUL PROCEDURES IN NEONATOLOGY

*Mariana C. A. Soares<sup>1</sup>; Cláudia S. Corrêa<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup> Acadêmica do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. [soaresmariana314@gmail.com](mailto:soaresmariana314@gmail.com)

<sup>2</sup> Médica do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

### RESUMO

**Introdução:** Recém-nascidos (RN) hospitalizados são submetidos a uma média de 10-16 procedimentos por dia. Dor de procedimento não tratada em recém-nascidos pode causar estresse severo, atraso no desenvolvimento, distúrbios neurológicos e emocionais permanentes. A glicose ou sacarose pode ser considerada um método não farmacológico importante e seu mecanismo de ação provavelmente está relacionado à liberação de opioides endógenos, indicando um possível envolvimento das vias dopaminérgicas, colinérgicas ou serotoninérgicas. Visando que a glicose é um método de baixo custo e fácil acesso, justifica-se o objetivo deste estudo ao pesquisar sua eficácia e seu manejo em procedimentos dolorosos. **Objetivos:** Analisar a eficácia do uso de glicose em procedimentos dolorosos na neonatologia. Comparar o uso da glicose com outros métodos não farmacológicos. Avaliar a dose mínima eficaz da glicose em procedimentos dolorosos. **Métodos:** Foram selecionados artigos da base de dados bibliográfica online PubMed. **Resultados:** Identificou-se melhora nas escalas de dor dos pacientes que utilizaram glicose antes de procedimentos dolorosos, comparados ao que não utilizaram outros métodos não farmacológicos. Também descobriram que, na ausência de dor, quando filhotes de camundongos eram apenas manipulados, a exposição precoce à sacarose induziu pior memória de curto prazo na idade adulta. **Conclusões:** Com base nos dados fornecidos ao longo dessa análise, pode-se concluir que o uso de glicose é eficaz para diminuir a dor em procedimentos dolorosos na neonatologia. Mais estudos também são necessários para esclarecer qual a real dose mínima eficaz e suas complicações a longo prazo.

**Descritores:** dor, glicose, neonatologia.

### ABSTRACT

**Background:** Hospitalized newborns (NB) undergo an average of 10-16 procedures per day. Untreated procedural pain in newborns can cause severe stress,

permanent developmental delay, neurological and emotional disturbances. Glucose or sucrose can be considered an important non-pharmacological method. Its mechanism of action is probably related to the release of endogenous opioids, indicating a possible involvement of the dopaminergic, cholinergic or serotonergic pathways. Considering that glucose is a low-cost and easily accessible method, this study justifies the objective of researching its efficacy and its management in painful procedures. **Aims:** To analyze the effectiveness of using glucose in painful procedures in neonatology. Compare the use of glucose with other non-pharmacological methods. Assess the minimal effective dose of glucose in painful procedures. **Methods:** Articles were selected from the online bibliographic database PubMed. **Results:** There was an improvement in pain scales in patients who used glucose before painful procedures, compared to those who did not use other non-pharmacological methods. It was also found that, in the absence of pain, when mouse pups were only handled, early exposure to sucrose induced worse short-term memory in adulthood. **Conclusions:** Based on the data provided throughout this analysis, it can be concluded that the use of glucose is effective in decreasing pain in painful procedures in neonatology. More studies are needed to clarify the real minimum effective dose and its long-term complications.

**Keywords:** *pain, glucose, neonatology.*

## INTRODUÇÃO

Recém-nascidos (RN) hospitalizados são submetidos a uma média de 10-16 procedimentos por dia, os quais são essenciais, como a administração de vitamina K intramuscular e até mesmo a punção do calcanhar para realizar o teste de triagem endócrina metabólica neonatal, conhecido como "Teste do Pezinho"<sup>1,2</sup>. Ademais, o número de procedimentos é inversamente proporcional à idade gestacional, ou seja: quanto mais prematuro, ou menor a idade gestacional, mais procedimentos são necessários<sup>1</sup>.

A dor é definida como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido", segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor<sup>3</sup>. Os recém-nascidos são especialmente vulneráveis à dor e seus efeitos deletérios<sup>3,4</sup>. A partir da vigésima semana gestacional, começa a formar as vias neuroanatômicas da nocicepção, na vigésima quarta as vias aferentes estão totalmente funcionais; no entanto, os sistemas autonômicos e neuroendócrinos de autorregulação (devido ao desenvolvimento incompleto das vias inibitórias) que modulam a experiência

sensorial ainda são imaturos<sup>1</sup>. Sendo assim, além do fato de os recém-nascidos sentirem a dor, eles são ainda mais vulneráveis devido à imaturidade das vias inibitórias da dor<sup>1</sup>.

Dor de procedimento não tratada em recém-nascidos pode causar estresse severo, atraso no desenvolvimento e distúrbios neurológicos e emocionais permanentes<sup>5</sup>; com consequências a curto e longo prazo no desenvolvimento<sup>6,7</sup>. Um dos mecanismos fisiopatológicos da dor é que ela induz estresse oxidativo e reações inflamatórias que podem parar o desenvolvimento de células mielinizantes<sup>8</sup>. O alívio adequado da dor é um requisito ético e necessário para melhorar o prognóstico de curto e longo prazo das crianças<sup>5</sup>.

Foram relatadas várias modalidades não farmacológicas as quais apresentam efeitos analgésicos em recém-nascidos submetidos a pequenos procedimentos estas incluem: amamentação, sacarose oral, sucção não nutritiva, contato pele a pele, música, calor e aconchego<sup>7</sup>. Entretanto, nenhuma dessas medidas apresenta um protocolo padronizado do seu manejo<sup>1</sup>.

A glicose ou sacarose por ser um recurso de fácil acesso e baixo custo seria uma medida não farmacológica importante<sup>5</sup>. Seu mecanismo de ação provavelmente está relacionado à liberação de opioides endógenos, indicando um possível envolvimento das vias dopaminérgicas, colinérgicas ou serotoninérgicas<sup>1</sup>. Os efeitos adversos de curto prazo são raros, oportunos e transitórios e incluem episódios autolimitados de asfixia, tosse, vômito, taquicardia sustentada ou bradicardia<sup>9</sup>. Em relação aos efeitos de longo prazo, os dados são escassos e inconclusivos<sup>1</sup>. Alguns efeitos estudados são: hiperglicemia, sobrecarga de fluidos, enterocolite necrosante e retardo do crescimento neuromotor<sup>5</sup>. Com base nas evidências disponíveis, existem incertezas em relação a doses repetidas de sacarose nos resultados do neurodesenvolvimento para bebês muito prematuros<sup>4</sup>.

Desse modo, devido à necessidade de procedimentos dolorosos em recém-nascidos, e às suas consequências a curto e longo prazo, é fundamental métodos não farmacológicos para amenizar seus danos. Visto que a glicose é um método de baixo custo e de fácil acesso, justifica-se o objetivo deste estudo de pesquisar sua eficácia e seu manejo.

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo Primário:**

Analisar a eficácia do uso de glicose em procedimentos dolorosos na

neonatologia.

#### **Objetivos Secundários:**

- Comparar o uso da glicose com outros métodos não farmacológicos.
- Avaliar a dose mínima eficaz da glicose em procedimentos dolorosos.

### **MÉTODOS**

Esta revisão bibliográfica simples utilizou a base de dados bibliográfica online PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), usando palavras chaves como Pain, pain clinics, pain management, pain measurement, sucrose, glucose, prevention, neonatology, infant, newborn. Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, publicados entre os anos de 2016 e 2020.

Como resultado da pesquisa foram encontrados 1150 artigos. Deste total de 16 foram selecionados através da leitura do título e resumo, pois abrangiam o tema e as descrições necessárias. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra.

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **COMPARAÇÃO DE GLICOSE E OUTROS MÉTODOS NÃO FARMACOLÓGICOS**

Um estudo clínico randomizado realizado em um hospital no Himalaia no período de março a outubro de 2016, teve como objetivo de comparar os métodos não farmacológicos de minimizar a dor no recém-nascido. Um total de 1.697 recém-nascidos recebeu a vacina contra hepatite B em 24 horas pós nascimento durante o período do estudo e 300 deles preencheram os critérios do estudo. Os critérios de exclusão foram recém nascidos: prematuros (menos 37 semanas de gestação); doentes; com o peso ao nascer menor 2,5 kg ou maior 4,0 kg; com anomalia congênita importante; em uso de qualquer droga; recém-nascidos cujos pais não autorizaram a participação do estudo<sup>3</sup>.

Os casos inscritos deste estudo foram divididos em 6 grupos com 50 RN em cada: Grupo amamentação, o qual receberam o seio materno; Grupo da sacarose 25%: 2 ml de solução de glicose 25% foram administrados pela boca 2 minutos antes da vacinação; Grupo da água destilada; Grupo da sucção não nutritiva; Grupo balanço (os RN neste grupo receberam um movimento suave de balanço); e o grupo controle (nenhuma intervenção). Foi utilizada a escala Douleur Aigue Nouveau-ne (DAN), baseado em 3 parâmetros (expressão facial, movimentos dos membros e expressão vocal). Após a vacinação, foram registradas as seguintes variáveis: duração do choro do



segundo observador; Pontuação DAN em 30, 60 e 120 segundos após a vacinação pelo terceiro observador<sup>3</sup>.

Os resultados desse estudo realizado no Himalaia foram diminuição na duração do choro em todos os grupos de intervenção após a vacinação em comparação com o grupo de controle, assim como a pontuação DAN foi menor em 30, 60 e 120 segundos. A diferença observada nos grupos de amamentação, sucção não nutritiva e sacarose a 25% foram estatisticamente significativas. A duração média do choro foi menor no grupo da sacarose<sup>3</sup>.

Um outro estudo clínico randomizado em uma maternidade da Califórnia, de setembro de 2013 a 2015, também comparou o efeito analgésico de quatro métodos não farmacológicos durante um procedimento doloroso, a lança no calcanhar. Duzentos e vinte e seis recém nascidos foram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão, são eles: RN a termo; peso entre 2,5 a 4,0 kg; 24 a 48 horas de idade; índice de APGAR maior que 7 no primeiro minuto; pontuação na Escala de Dor, Agitação e Sedação Neonatal (NPASS) menor de 3 antes do procedimento de punção. Estes foram divididos aleatoriamente em: grupo de sucção não nutritiva (n = 51), o grupo de amamentação (n = 45), o grupo da sacarose oral (n = 42) e o grupo de contato pele a pele (n = 38) e, por fim, um grupo controle (n = 50)<sup>7</sup>.

Nesse estudo, no grupo da sacarose, os bebês receberam 5 gotas (0,33 mL) de sacarose 24% oral antes da lança do calcanhar e novamente durante o procedimento, se mais sinais de dor foram exibidos, até 15 gotas (1 ml). A NPASS foi usada para avaliar a dor; ela avalia choro/irritabilidade, estado comportamental, expressão facial, tom das extremidades e sinais vitais. Esta escala varia de 0 (sem dor) a 10 (dor extrema). Como resultado: a intervenção com glicose foi efetiva na dor quando comparado ao grupo controle, assim como as outras intervenções. A sacarose oral teve um efeito analgésico superior ao grupo do contato pele a pele, porém comparada ao grupo da amamentação e da sucção não nutritiva não houve diferença significativa<sup>7</sup>.

Durante o período de fevereiro de 2015 a julho de 2015, um estudo avaliou a eficácia do uso do leite materno e do uso da glicose para procedimentos dolorosos. Nesse vinte recém-nascidos prematuros que necessitaram de coleta de sangue por punção no calcanhar dentro de 2 semanas de idade foram incluídos. Perfil de dor em bebês prematuros (PIPP) foi usado para avaliação dos escores de dor. Cada caso de estudo recebeu punção no calcanhar 4 vezes. Leite materno, água com glicose a 10%,

água destilada (placebo) e nada (grupo controle) foram administrados um após o outro em ordem aleatória para o mesmo paciente antes da punção no calcanhar<sup>10</sup>.

O processo de avaliação desse estudo consistiu em quatro seções: um período de linha de base por 1 minuto, período de intervenção por 1 minuto, período de punção no calcanhar por 20 segundos e período de recuperação por 5 minutos. Como resultado, acharam diferenças significativas entre o grupo do leite materno e o grupo controle em todos os períodos de tempo, assim como o grupo do leite materno e o grupo placebo. Com relação ao grupo da glicose, assim como nos estudos anteriores, os resultados também foram favoráveis quando comparado com o grupo placebo e o grupo controle. A pontuação PIPP não foi significativamente diferente entre os grupos do leite materno e da glicose. Nenhum efeito adverso ocorreu neste estudo<sup>10</sup>.

Durante o período de abril a agosto de 2019 foi realizado outro estudo com o objetivo de comparar dois métodos não farmacológicos: cuidado Canguru (ou cuidado pele a pele) e sacarose oral, para alívio da dor em prematuros. Um total de 64 RN nascidos entre 32 e 37 semanas, com idade de 0 a 28 dias, peso menor que 2,5 kg, estáveis hemodinamicamente, foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram: bebês em suporte de ventilador mecânico; bebês que receberam sedativos ou analgesia nas últimas 72 horas; bebês com anomalia congênita importante; instáveis hemodinamicamente; bebês com hemorragia intraventricular de grau III ou IV. Assim, 32 neonatos foram colocados em cada grupo<sup>5</sup>.

No grupo da glicose, 0,5 ml de sacarose oral 24% foi dado aos neonatos 2 minutos antes coleta de sangue. O escore de dor foi calculado usando o Premature Infant Pain Perfil (PIPP), a qual avalia, idade gestacional, comportamento, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, sobrelanceira protuberante, olhos apertados e sulco nasolabial. Os RN foram avaliados antes, durante e 2 minutos após a coleta de sangue. Nesse estudo, ambos os métodos também foram eficazes na redução da dor sentida durante a punção do calcanhar em recém-nascidos prematuros, entretanto o cuidado canguru foi mais eficaz do que a sacarose oral. Sugerindo que sempre que possível a preferência é para o método do contato pele a pele<sup>5</sup>.

Outro ensaio clínico randomizado com o objetivo de comparar o cuidado pele a pele e a sacarose oral para o controle da dor neonatal no pré-termo foi realizado de maio a dezembro de 2018, no Hospital Shree Krishna, Índia. Nos participantes do grupo A, o cuidado pele a pele foi fornecido 15 minutos antes da primeira punção do calcanhar e o

pós-procedimento foi continuado. Posteriormente, durante a próxima punção do calcanhar, participantes receberam sacarose oral de 24% 0,5 ml para os que tinham menos de 32 semanas de gestação e 1 ml para aqueles que tinham 32-36 semanas de gestação, 2 minutos antes da punção do calcanhar. No grupo B, os participantes receberam glicose na primeira punção e na próxima punção do calcanhar receberam o contato pele a pele<sup>11</sup>.

Nesse ensaio realizado no Hospital Shree Krishna, um total de 100 neonatos foram incluídos. A escala utilizada foi a PIPP, avaliada no momento da coleta, em 1 min após a aplicação da punção no calcanhar e 5 minutos após o procedimento. Assim como os estudos anteriores, ambos os métodos não farmacológicos foram comprovados para reduzir os escores de dor neonatal. A administração oral de sacarose foi associada a uma pequena diferença estatística, mas não clinicamente significativa, em redução da pontuação PIPP em comparação com o contato pele a pele<sup>11</sup>.

Em Nápoles na Itália, foi realizado de fevereiro a setembro de 2017, um estudo com objetivo de testar a hipótese de que a administração oral de sacarose 24% associada à sucção não nutritiva em recém-nascidos a termo submetidos à punção venosa após a primeira semana de vida controla a dor. Os critérios de exclusão foram: uso de tratamento farmacológico para dor; neonatos com contraindicação para sacarose; doenças congênitas; nascidos de mães diabéticas ou com histórico de descolamento prematuro de placenta, uso de álcool ou outras drogas na gestação atual<sup>12</sup>.

Nesse estudo italiano, um total de 66 recém-nascidos a termo foram inscritos para o estudo e atribuídos aleatoriamente a cada grupo. No grupo intervenção, cada criança recebeu 1 ml de sacarose 24% por via oral 1 minuto antes da punção venosa e 1 ml durante o procedimento. Uma chupeta foi oferecida a todos desse grupo. No grupo controle, cada bebê recebeu 1 ml de glicose 10% por via oral. Foram avaliados a frequência cardíaca, saturação de oxigênio, Neonatal Infant Pain Scale (NIPS); obtidas antes (T0), durante (T1) e 1 minuto após punção venosa (T2)<sup>12</sup>.

O resultado primário desse estudo de Nápoles foi a intensidade da dor medida com o NIPS: pontuações NIPS em ambos foram menor 4 em T0; no entanto, as pontuações foram significativamente mais baixas no grupo da intervenção em comparação com o grupo controle no T1; e o resultado secundário foi a frequência de um evento adverso especificado a priori (Frequência Cardíaca maior que 240 BPM ou menor que 80 BPM por mais de 20 segundos, SpO2 menor 80% por mais de 20

segundos, sem respiração espontânea por mais de 20 segundos, e sufocamento / engasgo). Não foram relatados eventos adversos definidos por critérios a priori entre os neonatos e o tratamento combinado teve melhor resultado<sup>12</sup>.

Outro método não farmacológico estudado foi a aromaterapia. Um ensaio clínico realizado no Hospital Hashemi Nezhad no Irã em 2011-12, teve o objetivo avaliar a eficácia da estimulação olfatória familiar com perfume de lavanda e glicose na dor da coleta de sangue em neonatos internados. Os critérios de inclusão foram: idade gestacional superior a 37 semanas, APGAR em cinco minutos maior que sete, RN que não utilizaram tranquilizantes ou sedativos ou medicamentos anticonvulsivantes durante as últimas 24 horas, recém-nascidos estáveis hemodinamicamente. Os RN eram excluídos se a primeira tentativa de coleta de sangue fosse sem sucesso ou se houvesse falha no processo de familiarização com o perfume de lavanda<sup>2</sup>.

Um total de 120 neonatos foram selecionados, nesse estudo do Irã, e divididos aleatoriamente em três grupos: Aromaterapia (n = 40), glicose (n = 40), e controle (n = 40). A escala de Douleur Aigue du Nouveau-ne foi utilizada nesse estudo. Os escores de dor foram estatisticamente significativos entre os grupos de intervenção e o grupo controle. Nenhuma diferença significativa foi encontrada nas mudanças de dor entre os grupos aromaterapia e glicose. No entanto, os escores médios de dor foram menores no grupo de aromaterapia em comparação com o grupo de glicose. Concluindo-se, assim como nos outros estudos citados, a eficácia da glicose em procedimentos dolorosos<sup>2</sup>.

## **DOSE DA GLICOSE UTILIZADA EM PROCEDIMENTOS DOLOROSOS**

Um ensaio clínico randomizado realizado no Hospital Universitário de Pádua entre agosto de 2016 e outubro de 2017, estudou a necessidade de uma segunda dose de glicose para procedimentos dolorosos em recém-nascidos. Todos os bebês prematuros admitidos na UTI neonatal com idade pós-natal inferior a 28 dias ou antes de atingir 40 semanas de idade corrigida, submetidos a picada de calcanhar para um teste de rotina, eram elegíveis para inscrição. Foram excluídas crianças com anomalias congênitas, as que sofreram asfixia ao nascer, as que possuíam algum distúrbio neurológico e doença aguda. Cento e quarenta e seis recém nascidos eram elegíveis e 72 foram randomizados para os grupos<sup>13</sup>.

Nesse estudo de Pádua, os participantes receberam uma primeira dose de sacarose 24% (0,3 ml) 2 min antes dos procedimentos e uma segunda dose de glicose ou placebo trinta segundos após o procedimento. A resposta à dor foi medida usando a

escala PIPP, avaliada 30 s, 60 s e 120 s após a picada no calcanhar. O efeito do tratamento no grupo experimental – o grupo que recebeu a segunda dose de glicose – não foi nem estatisticamente significativo nem clinicamente superior. Apenas seis pacientes, 8,5% da população do estudo (quatro no experimental e dois no grupo padrão), experimentou dor moderada a intensa em 30 s. Nenhum efeito adverso foi relatado. Como conclusão, nesse ensaio clínico não foi necessário o uso de uma segunda dose de glicose<sup>13</sup>.

Outro estudo comparando a eficácia de duas doses diferentes de sacarose durante a punção venosa em neonatos prematuros foi realizado em uma UTI neonatal na Turquia, no período de julho de 2014 a setembro de 2015. Recém-nascidos com asfixia perinatal, malformações congênitas, hemorragia intraventricular grau III-IV, que foram intubados ou que realizaram alguma cirurgia foram excluídos. O BPSN (Escala de dor de Bernese para neonatos) foi avaliada três minutos antes do procedimento e três minutos após<sup>4</sup>.

Um total de 129 bebês foram incluídos nesse estudo realizado na Turquia: 67 meninas (51,9%) e 62 meninos (48,1%) com idade entre 1-24 dias. Seis pacientes foram excluídos do estudo: um teve perfuração intestinal espontânea; dois pacientes morreram nos primeiros dias de vida; e três tiveram intervenções malsucedidas. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em um dos dois grupos: Grupo 1 (n = 65) recebeu 0,2 ml/kg de sacarose 24% e o grupo 2 (n = 64) recebeu 0,5 ml/kg de sacarose a 24%. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos em peso ao nascer, idade gestacional, modo de parto ou idade pós-natal, assim como nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos na escala BPSN. Concluindo que o uso da menor dose seria suficiente<sup>4</sup>.

Outro ensaio clínico randomizado com o objetivo de determinar a dose minimamente eficaz de sacarose 24% para reduzir a dor em recém-nascidos submetidos a punção do calcanhar, foi realizado em julho de 2013 a abril 2015 em 4 UTIs canadenses. Os incluídos na pesquisa foram neonatos com 24 a 42 semanas de idade gestacional e menos de 30 dias de vida, que não receberam opioides nas 24 horas anteriores. Um total de 245 randomizados para receber uma das três doses de sacarose: 0,1 ml (n = 81), 0,5 ml (n = 81), ou 1,0 ml (n = 83). Uma chupeta foi oferecida a todos neonatos imediatamente após a administração de sacarose para facilitar a sucção não nutritiva<sup>14</sup>.

O resultado primário, nesse estudo canadense, foi a intensidade da dor medida com o PIPP-R e o resultado secundário foi a frequência de eventos adversos. A intensidade média da dor pontuações PIPP-R em 30 s e 60 s após o procedimento não foram estatisticamente diferentes entre os 3 grupos. Entretanto, os valores de PIPP-R em 30 e 60 s foram maior quanto menor a idade gestacional. Houve 5 eventos adversos relatados: 3 neonatos engasgaram, um neonato teve a frequência cardíaca menor que 80 BPM e um neonato com saturação de oxigênio menor que 80%. Todos os eventos foram resolvidos espontaneamente sem intervenção médica. Não houve diferenças significativas na proporção de eventos adversos por grupo sacarose; no entanto, uma proporção maior de neonatos mais jovens experimentou um evento adverso<sup>14</sup>.

Outro estudo comparando o efeito de duas doses diferentes de sacarose nos escores de dor neonatal durante a punção venosa foi realizado em neonatos nascidos com peso superior a 1000 g de dezembro de 2014 a junho de 2016, em dois hospitais: um em Empangeni, África do Sul, e um em Trondheim, Noruega. Um total de 67 recém-nascidos foram randomizados e 14 foram excluídos porque haviam realizado apenas um procedimento ou não tinham escores de dor disponíveis. Havia conjuntos de dados completos para 53 crianças, e todos estes foram analisados<sup>15</sup>.

Nesse estudo, durante dois procedimentos de punção venosa consecutivos, 27 neonatos da África do Sul e 26 neonatos da Noruega foram randomizados para receber 0,2 ml ou 0,5 ml de sacarose. Metade era administrado dois minutos antes da punção venosa e o resto imediatamente antes do procedimento. A África do Sul usou 25% de sacarose e a Noruega 24%. Foi utilizado o escore Premature Infant Pain Profile-Revised, avaliado durante a punção da pele e após a retirada da agulha. A ordem das doses não influenciou a diferença nas pontuações do PIPP-R. Os escores médios de dor durante a punção cutânea foram significativamente menores com 0,5 ml glicose do que com 0,2 ml, mas os escores médios de dor após a retirada da agulha foram semelhantes com ambas as doses<sup>15</sup>.

## **CONSEQUÊNCIAS A CURTO E A LONGO PRAZO DA GLICOSE**

Um estudo realizado no Canadá relatou os efeitos de exposição neonatal repetida à dor e à glicose no comportamento de camundongos adultos. Um total de 160 camundongos recém-nascidos foram atribuídos aleatoriamente a um de dois tratamentos (sacarose, água) e uma das três intervenções (picada de agulha, estímulo tátil, manuseio). Filhotes receberam 10 intervenções diárias do primeiro ao sexto dia de vida.



Na idade adulta esses camundongos foram submetidos a testes comportamentais para avaliar a memória espacial, ansiedade, motor função, sensibilidade à dor e preferência por açúcar. A dose de sacarose foi baseada na dose usada para RN humanos, que é de 0,5 ml por dose por Kg bebês prematuros (24 a 32 semanas de gestação) <sup>16</sup>.

Os resultados desse estudo canadense foram: a exposição repetida à sacarose não teve um efeito significativo em qualquer atividade locomotora geral, exploratória e comportamentos ansiosos; não diferiu significativamente de qualquer outro grupo na quantidade de água com sacarose consumida na idade adulta; o limiar da dor não foi alterado. Entretanto, relataram que a memória na idade adulta era mais pobre para ratos expostos à dor durante a primeira semana de vida, independentemente do tratamento com sacarose, sugerindo que a sacarose não é protetora para o desempenho da memória quando administrado para a dor. Também descobriram que, na ausência de dor, quando filhotes de camundongos eram apenas manipulados, a exposição precoce à sacarose induziu pior memória de curto prazo na idade adulta<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

Com base nos dados fornecidos ao longo dessa análise, pode-se concluir que o uso de glicose é eficaz para diminuir a dor em procedimentos dolorosos na neonatologia. Os estudos apresentam uma divergência com relação a qual o melhor método não farmacológico, quando comparado à amamentação, ao uso de glicose oral e ao método Canguru (ou contato pele a pele). Entretanto, o uso de combinado de amamentação e do método Canguru devem ser sempre estimulados, por serem métodos mais naturais e sem risco de complicações. Todavia, na ausência dos pais, o uso da glicose é fundamental em procedimentos dolorosos, visto que se mostrou eficaz na redução da dor.

Com relação às complicações agudas da glicose, de todos artigos estudados somente 5 eventos adversos agudos foram relatados: 3 neonatos engasgaram, 1 com frequência cardíaca <80 BPM e 1 com saturação de oxigênio <80% após a administração de sacarose. Entretanto, todos esses eventos foram resolvidos espontaneamente sem intervenção médica. Já as complicações a longo prazo, somente um estudo experimental testado em animais correlacionaram o uso de glicose com alteração da memória a curto prazo, sendo assim mais estudos são necessários para esclarecer suas complicações a longo prazo.

Devido à incerteza e à falta de dados sobre as complicações a longo prazo do



uso da glicose, conclui-se que o seu uso deve ser realizado com uma dose mínima eficaz. Entretanto, nesse estudo há uma divergência de qual seria essa dose (0,3 ml ou 0,2 ml/kg ou 0,1 ml ou 0,5 ml). Sendo assim, mais estudos também são necessários para esclarecer qual a real dose mínima eficaz.

#### CONFLITO DE INTERESSE:

Não há nenhum conflito de interesse.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Espinosa Fernández MG, González-Pacheco N, Sánchez-Redondo MD, Cernada M, Martín A, Pérez-Muñuzuri A, et al. [Sedoanalgesia in neonatal units]. *Anales de pediatria* [Internet]. 2020 Dec 17 [citado em 7 de Jun 2021]; Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33342688&lang=pt-br&site=ehost-live>
2. Razaghi N, Aemmi SZ, Sadat Hoseini AS, Boskabadi H, Mohebbi T, Ramezani M. The effectiveness of familiar olfactory stimulation with lavender scent and glucose on the pain of blood sampling in term neonates: A randomized controlled clinical trial. *Complementary therapies in medicine* [Internet]. 2020 Mar [citado em 7 de Jun 2021];49:102289. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32147068&lang=pt-br&site=ehost-live>
3. Kumar P, Sharma R, SukhdevRathour, Karol S, Karol M. Effectiveness of various nonpharmacological analgesic methods in newborns. *Clinical & Experimental Pediatrics* [Internet]. 2020 Jan [citado em 7 de Jun 2021];63(1):25–9. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=141373514&lang=pt-br&site=ehost-live>
4. Tanyeri-Bayraktar B, Bayraktar S, Hepokur M, Güzel Kiran G. Comparison of two different doses of sucrose in pain relief. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* [Internet]. 2019 Aug [citado em 7 de Jun 2021];61(8):797–801. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31206956&lang=pt-br&site=ehost-live>
5. Sen E, Manav G. Effect of Kangaroo Care and Oral Sucrose on Pain in Premature Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* [Internet]. 2020 Dec [citado em 7 de Jun 2021];21(6):556–64. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32768272&lang=pt-br&site=ehost-live>
6. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* [Internet]. 2021 Mar [citado em 7 de Jun 2021];41(3):383–

95. Disponível em:  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33250515&lang=pt-br&site=ehost-live>
7. Chang J, Filoteo L, Nasr AS. Comparing the Analgesic Effects of 4 Nonpharmacologic Interventions on Term Newborns Undergoing Heel Lance: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of perinatal & neonatal nursing* [Internet]. 2020 Oct [citado em 7 de Jun 2021];34(4):338–45. Disponível em:  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32804876&lang=pt-br&site=ehost-live>
8. Carter BS, Brunkhorst J. Neonatal pain management. *Seminars in perinatology* [Internet]. 2017 Mar [citado em 7 de Jun 2021];41(2):111–6. Disponível em:  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28131321&lang=pt-br&site=ehost-live>
9. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro AN, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatric research* [Internet]. 2020 Aug [citado em 7 de Jun 2021];88(2):168–75. Disponível em:  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31896130&lang=pt-br&site=ehost-live>
10. Hsieh K-H, Chen S-J, Tsao P-C, Wang C-C, Huang C-F, Lin C-M, et al. The analgesic effect of non-pharmacological interventions to reduce procedural pain in preterm neonates. *Pediatrics and neonatology* [Internet]. 2018 Feb [citado em 7 de Jun 2021];59(1):71–6. Disponível em:  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28736177&lang=pt-br&site=ehost-live>
11. Nimbalkar S, Shukla VV, Chauhan V, Phatak A, Patel D, Chapla A, et al. Blinded randomized crossover trial: Skin-to-skin care vs. sucrose for preterm neonatal pain. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* [Internet]. 2020 Jun [citado em 7 de Jun 2021];40(6):896–901. Disponível em:  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32152488&lang=pt-br&site=ehost-live>
12. De Bernardo G, Riccitelli M, Sordino D, Giordano M, Piccolo S, Buonocore G, et al. Oral 24% sucrose associated with nonnutritive sucking for pain control in healthy term newborns receiving venipuncture beyond the first week of life. *Journal of pain research* [Internet]. 2019 Jan 8 [citado em 7 de Jun 2021];12:299–305. Disponível em:  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30662283&lang=pt-br&site=ehost-live>
13. Lago P, Cavicchiolo ME, Mion T, Dal Cengio V, Allegro A, Daverio M, et al. Repeating a dose of sucrose for heel prick procedure in preterms is not effective in reducing pain: a randomised controlled trial. *European journal of pediatrics* [Internet]. 2020 Feb [citado em 7 de Jun 2021];179(2):293–301. Disponível em:  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31728675&lang=pt-br&site=ehost-live>

14. Shukla V, Chapla A, Uperiya J, Nimbalkar A, Phatak A, Nimbalkar S. Sucrose vs. skin to skin care for preterm neonatal pain control-a randomized control trial. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* [Internet]. 2018 Oct [citado em 7 de Jun 2021];38(10):1365–9. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30087456&lang=pt-br&site=ehost-live>
15. Kristoffersen L, Malahleha M, Duze Z, Tegnander E, Kapongo N, Støen R, et al. Randomised controlled trial showed that neonates received better pain relief from a higher dose of sucrose during venepuncture. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* [Internet]. 2018 Dec [citado em 7 de Jun 2021];107(12):2071–8. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30188590&lang=pt-br&site=ehost-live>
16. Ranger M, Tremblay S, Chau CMY, Holsti L, Grunau RE, Goldowitz D. Adverse Behavioral Changes in Adult Mice Following Neonatal Repeated Exposure to Pain and Sucrose. *Frontiers in psychology* [Internet]. 2019 Jan 21 [citado em 7 de Jun 2021];9:2394. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30719013&lang=pt-br&site=ehost-live>.

# TUMOR DE WILMS: PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

## *WILMS TUMOR: TREATMENT PROTOCOLS*

---

*Fernando Augusto R. P. de O. e Silva<sup>1</sup>; Claudia C. D. Granito <sup>2</sup>*

---

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

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

### RESUMO

**Introdução:** O tumor de Wilms é o segundo tumor abdominal mais frequente em crianças correspondendo a 90 % dos tumores renais em pediatria. Cerca de 98% dos casos de tumor de Wilms ocorrem em crianças menores de 10 anos e a doença é mais comum abaixo de 3 anos. A sobrevivência de pacientes com tumor de Wilms tem melhorado nas últimas décadas em países desenvolvidos, graças aos grupos colaborativos de pesquisas que tem se esforçado em trabalhos de quimioterapia multimodal, desenvolvimento de técnicas cirúrgicas e o reconhecimento do papel da radioterapia.

**Objetivo:** Discutir os protocolos de tratamento do tumor de Wilms correlacionando com resultados positivos das técnicas. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa explicativa bibliográfica, com o objetivo de discutir o tumor de Wilms, relacionando-o com a alta prevalência na população pediátrica e os resultados provenientes de protocolos de tratamento. **Resultados:** Os tumores renais no cenário pediátrico representam 7% de todas as neoplasias infantis. Os sinais e sintomas clínicos são caracterizados principalmente por edema abdominal e podendo este ser acompanhado por sintomas de doenças digestivas, como dor abdominal, náuseas, vômitos e perda de apetite. Pode apresentar a doença em inclui 5 estágios de acordo com a gravidade categorias e dependendo disso, e da variedade histológica verificada, está indicada a quimioterapia, a radioterapia ou a cirurgia. **Considerações finais:** Conhecer o Tumor de Wilms e seus métodos de tratamento é de extrema importância por ser considerada uma doença com prognóstico bom quando diagnosticado e tratado de forma precoce.

**Descritores:** “tumor de wilms”, protocolos clínicos do tumor de wilms, síndrome WAGR

### ABSTRACT

**Introduction:** Wilms' tumor is the second most common abdominal tumor in children, accounting for 90% of kidney tumors in pediatrics. About 98% of Wilms tumor cases occur in children under 10 years old and the disease is more common under 3 years old. Survival of patients with Wilms' tumor has improved in recent decades in

developed countries, thanks to collaborative research groups that have been working hard on multimodal chemotherapy, development of surgical techniques and recognition of the role of radiotherapy. **Objective:** Discuss Wilms tumor treatment protocols correlating with positive results of the techniques. **Methods:** This is an explanatory bibliographical research, with the objective of discussing the Wilms tumor, relating it to its high prevalence in the pediatric population and the results from treatment protocols. **Results:** Kidney tumors in the pediatric setting represent 7% of all childhood neoplasms. Clinical signs and symptoms are mainly characterized by swelling of the abdomen, which may be accompanied by symptoms of digestive diseases, such as abdominal pain, nausea, vomiting and loss of appetite. It can present the disease in includes 5 stages according to the severity categories and depending on this, and the histological variety verified, chemotherapy, radiotherapy or surgery is indicated. **Conclusions:** Knowing the Wilms tumor and its treatment methods is extremely important because it is considered a disease with a good prognosis when diagnosed and treated early.

**Keywords:** *Wilms Tumor, clinical protocols for Wilms Tumor, WAGR syndrome*

## INTRODUÇÃO

O tumor de Wilms é o tumor renal maligno frequente em crianças, responsável por 90% dos casos.<sup>1</sup> Em geral, 80% dos casos são diagnosticados antes dos cinco anos.<sup>2</sup> É também conhecido como nefroblastoma, e trata-se de um tumor embrionário que se desenvolve a partir de células remanescentes imaturas renais (restos nefrogênicos ou nefroblastomatose). Na maior parte dos casos são unicêntricos, mas podem ser multifocais em um ou ambos os rins.<sup>3</sup>

Esses tumores podem apresentar cistos, hemorragia e necrose. São tipicamente envolvidos por uma pseudocápsula, que ajudam sua identificação no exame radiológico<sup>3</sup>. É apoiado, com os conhecimentos atuais a hipótese de que em alguma fase da infância embrionária esse tumor possa ter origem no período pré-natal.<sup>2</sup> Hábitos parentais durante o período peri concepção podem predispor como as exposições ambientais com efeitos nocivos nas células germinativas e fetais no desenvolvimento do embrião. Entre elas estão as exposições ao tabagismo e álcool e à pesticidas que contribuem para esse agravante.<sup>2</sup>

O Tumor de Wilms pode ocorrer em associação com síndromes de predisposição tumoral, como: síndrome WAGR, Síndrome de *Beckwith Wiedemann* e malformações clínicas.<sup>2</sup> Na Síndrome WAGR é observado que as crianças que a apresentam têm um

risco de 45% a 60% de desenvolver Tumor de Wilms (WT). Atualmente, a priori se deve fazer a vigilância no tratamento e recomendações para crianças com a síndrome WAGR para controle de possível aparecimento do tumor de Wilms.<sup>4</sup>

O grande problema deste tumor é que sua fragilidade implica em risco aumentado de ruptura de suas paredes, que acaba sendo um agravante possibilitando a recorrência tumoral. Embora ocorra raramente, essa ruptura causa sérias implicações. De acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP), todos pacientes que apresentam a ruptura pré-operatória ou intraoperatória de Tumor de Wilms deve ser classificado como estágio III e receber radioterapia abdominal, junto com quimioterapia intensificada. Portanto, é essencial a avaliação completa do paciente para analisar uma possível ruptura.<sup>1</sup>

Nos protocolos de tratamento para Tumor de Wilms podemos descrever a SIOP, onde os pacientes são submetidos de quatro a seis semanas de quimioterapia pré-operatória. Após é realizada a ressecção cirúrgica, sendo submetidos posteriormente a quimioterapia novamente, variando sua intensidade de acordo com o estadiamento e a histologia após resposta à quimioterapia inicial (pré-operatória).<sup>3</sup>

O Grupo de Estudos de Tumores Renais da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP – RTSG) baseado nos resultados de testes anteriores que mostraram redução do estadiamento tumoral usando este protocolo desenvolveu um novo protocolo para diagnóstico e tratamento de tumores renais da infância, UMBRELLA, visando uma colaboração internacional no diagnóstico e no tratamento dos tumores renais na infância.<sup>5</sup>

A quimioterapia reduz consideravelmente o volume do tumor e o processo cirúrgico em conjunto com esta complementa o tratamento. No entanto, a quimioterapia também pode ser responsável pelo desenvolvimento de formação de uma cápsula que pode mascarar a ruptura do tumor na análise do exame histológico, embora esta alteração possa aparecer claramente no exame radiológico.<sup>1</sup>

A abordagem cirúrgica padrão para Tumor de Wilms é a nefrectomia unilateral radical. Esta abordagem para crianças com doença bilateral deixaria os pacientes afetados anéfricos e dependentes de terapias de reposição renais. Assim, as alternativas à nefrectomia bilateral para preservação do néfron são essenciais para a gestão destes pacientes, visto que a preservação da qualidade de vida para este é essencial.<sup>6</sup>

## **OBJETIVOS**

**Objetivo Primário:**

Analisar o Tumor de Wilms e os seus protocolos de tratamento.

**Objetivo Secundário:**

Compreender a eficácia nos protocolos de tratamento de Tumor de Wilms.

**MÉTODOS**

Com o intuito de alcançar os 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 nas bases de dados PubMed, Scielo e Medline com os descritores “Tumor de Wilms; “Síndrome WAGR”, “protocolo COG ou SIOF” e suas variações em inglês, dentro do período de tempo delimitado para esta pesquisa, sendo este de 2015 a 2020. Com a aplicação dos descritores foram selecionados 25 artigos de acordo com as evidências e a relação com o tema proposto no objetivo do trabalho. Por fim, foi realizado a busca por mais fontes a fim de complementar o material pesquisado e permitir maior explanação sobre o tema, adicionando uma nova fonte.

**ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

O câncer é um sério problema de saúde pública. Estima-se que terá um aumento sustentado e até 2030 será responsável por 70% de todas as mortes no mundo; ou seja, cerca de 12 milhões de mortes por ano. Por outro lado, os tumores renais no cenário pediátrico representam 7% de todas as neoplasias infantis. Este tumor afeta mais meninas do que meninos.<sup>7</sup> O tumor de Wilms é o segundo tumor abdominal mais frequente em idade pediátrica e corresponde mais de 90 % dos tumores renais em crianças.<sup>8</sup>

Cerca de 98% dos casos de tumor de Wilms ocorrem em crianças menores de 10 anos e a doença é mais comum abaixo de 3 anos.<sup>9</sup> Sua frequência diminui em grupos de idade mais avançada. As taxas de incidência de tumores renais variam entre grupos étnicos, com uma incidência padronizada por idade de 3,1 por milhão no Japão contra 9,0 na Inglaterra.<sup>10</sup> Com uma incidência de 10 em 1.000.000 crianças menores de 15 anos, representando 5,3% de todas as doenças malignas em crianças. Em 5% dos pacientes o tumor atinge bilateralmente os rins. A média de idade no momento do diagnóstico corresponde a 3 anos e 1 mês. Hoje, o prognóstico geral é excelente, com



uma taxa de sobrevivência de 5 anos em cerca de 93% dos casos e uma taxa de sobrevivência de 10 anos em 92% dos pacientes.<sup>11</sup>

Os sinais e sintomas clínicos são caracterizados principalmente por inchaço do abdômen, podendo este ser acompanhado por sintomas de doenças digestivas, como dor abdominal, náuseas, vômitos e perda de apetite. Somado a isto, pode-se incluir problemas como aniridia, anomalias urogenitais e retardo mental. Podem ocorrer também metástases ósseas e metástases pulmonares em pacientes com prognóstico grave e uma infiltração adicional na veia cava inferior e átrio direito, sendo possível levar esses pacientes a morte súbita.<sup>9</sup> A maior parte das crianças tem uma massa abdominal assintomática e unilateral. Dentre os sintomas renais associados pode-se ter a hematúria; essa característica deve alertar para o risco de ruptura do tumor.<sup>12</sup> O tumor de Wilms está associado em 10% dos casos a alterações genéticas (genes WT1 e WT2) e sindrômicas.<sup>7</sup>

Clinicamente, o tumor de Wilms manifesta-se como uma massa sólida palpável no abdome. Quando isso ocorre recomenda-se agregar os testes diagnósticos gerais, como TC (muito relevante para determinar estágios); e dependendo do tipo histológico do tumor, completar com biópsia óssea ou cintilografia. O estágio do tumor inclui 5 (cinco) categorias e dependendo de qual for, e a variedade histológica verificada, a quimioterapia, radioterapia ou cirurgia é indicada. A sobrevida atuarial global (SVAG) e sobrevida livre de doença (SVLE) em 5 anos em pacientes com Tumor de wilms é de 100% a 73,6 %; e de 95,4% a 50,0%, de acordo com os estágios (I a V) respectivamente.<sup>7</sup>

A histologia do Tumor de Wilms é semelhante à de um rim em desenvolvimento e é tipicamente trifásico, com componentes blastoma, estromal e epitelial que podem estar presente em proporções variáveis.<sup>13, 14</sup>.

Um pequeno subconjunto de tumor de Wilms contém histologia anaplástica consistindo em aumento nuclear e irregular células mitóticas, que estão associadas a um risco aumentado de recidiva e são classificados como tumores com histologia desfavoráveis. A ausência de tais características anaplásticas categorizam esses pacientes como tendo histologia favorável deste tumor.<sup>14</sup>

Aproximadamente 5-7% são tumores bilaterais, e podem ser síncronos (simultâneo) ou metacrônico (consecutivo). O tumor de Wilms está relacionado a mutações na região 11p13 (onde reside o gene *WT1*), no braço longo do cromossomo 16 e cromossomo 1. Alguns tumores de Wilms estão associados alguns distúrbios

genéticos, como a síndrome WAGR sendo caracterizada pela presença de tumor de Wilms associada a aniridia, anomalias geniturinárias e retardo mental, síndrome de Denys-Drash entre outras. A Sociedade Internacional de Pediatria e Oncologia (SIOP) propôs uma classificação com base no risco e tipo histológico: baixo risco (necrótico), intermediário (epitelial, estromal, misto e regressivo) e alto (blastema, células claras e rabdóide).<sup>4,15, 14</sup>

Durante o desenvolvimento embrionário, WT1 induz uma diferenciação de células progenitoras renais em resposta a sinalização da via Wnt. No nefroblastoma hereditário, o gene WT1 inibe o silenciamento de genes de beta-catenina, levando a acometimento pré-canceroso no rim. Além disso, no caso de tumor de Wilms, a via da Wnt / beta-catenina é altamente ativada, o que é influenciado pelo gene AXIN2. O tumor, também demonstrou o potencial terapêutico da insulina como o fator de crescimento.<sup>9</sup>

Com base em genes conhecidos do rim relacionados a doenças, uma rede de regulação multifatorial foi construída por meio de uma sistemática estratégia para determinar o significado biológico do mecanismo de disfunção do tumor de Wilms. Ao combinar dados de RNA-seq, redes de co-expressão genética e análise de expressão diferencial, foram identificados módulos de co-expressão disfuncional. Nos módulos, vários genes estavam envolvidos em vários processos (BP), como proliferação celular, diferenciação, apoptose e carcinogênese. Além disso, os genes também foram envolvidos em sinais relacionados ao tumor de Wilms, como a via Wnt / beta-catenina, e a via mTOR / ERK e calcineurina.<sup>13, 9</sup>

A sobrevida de pacientes com tumor de Wilms tem melhorado nas últimas décadas em países desenvolvidos, graças aos grupos colaborativos de pesquisas que tem se esforçado em trabalhos de quimioterapia multimodal, desenvolvimento de técnicas cirúrgicas e o reconhecimento do papel da radioterapia, que gerou um aumento de 73 % em 1975, para 93 % em 2012 da sobrevida desses pacientes.<sup>8</sup>

Apesar do excelente prognóstico alcançado com o tratamento, 10% a 15% dos pacientes podem ter recaídas levando-os a óbito. Entre os casos de risco de tumor de Wilms em relação ao prognóstico, podem ser identificados com base na histologia, um subgrupo caracterizado por anaplasia difusa. A presença de anaplasia é observada em 5% a 10% de todos os tumores deste tipo e, especialmente anaplasia difusa, está associada com resultados adversos.<sup>16, 17</sup>

No quinto Estudo Nacional de Tumor de Wilms (NWTS-5), 79% de todos os

tumores anaplásicos apresentaram anaplasia difusa, enquanto 21%, teve anaplasia focal. Isso é concordante com a Sociedade Internacional de Pediatria e Oncologia que mostrou que 81% apresentam anaplasia difusa e 19% anaplasia focal. Em geral, a anaplasia difusa do Tumor de Wilms é geralmente tratada com regimes mais intensivos a fim de melhorar as taxas de cura. Dados preliminares iniciais mostraram uma melhora na sobrevida em pacientes tratados de acordo com o regime de estudo mais intensivo, incluindo radioterapia no estágio I.<sup>17</sup>

Para tumores renais, os biomarcadores de urina oferecem a capacidade de monitorar a resposta à doença e à terapia de forma não invasiva, a enolase neurônio-específica, fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF) e hialuronidase foram relatados para ser dosado na urina de pacientes com tumor de Wilms. Em particular, a elevação do bFGF urinário foi correlacionado com o estágio de doença do tumor de Wilms. Embora sua especificidade e sensibilidade não tenham sido suficientes para permitir o uso clínico, a elevação contínua de bFGF urinário em um conjunto de pacientes com tumor de Wilms que desenvolveram doença persistente ou recidivante sugere que o perfil da urina pode revelar biomarcadores prognósticos e melhores alvos terapêuticos para pacientes com tumor de Wilms e outros tumores renais.<sup>18</sup>

Ao comparar proteomas de urina iniciais de pacientes que tiveram recaída com aqueles que foram curados, foram identificados proibitina urinária (PHB) elevada no diagnóstico como um biomarcador prognóstico de recidiva em tumor de Wilms com histologia favorável. A elevação urinária de PHB foi associada à recidiva do tumor de Wilms em um grupo de pacientes independentes, com a superexpressão de PHB do tumor associada ao estágio de doença do tumor de Wilms. Usando uma bateria de estudos funcionais, foram descobertos que a superexpressão de PHB regula a apoptose mitocondrial e induz resistência a diversos tipos de drogas de quimioterapia. Estas descobertas devem permitir uma melhor estratificação da terapia tumoral de Wilms e estratégias futuras para superar a resistência à quimioterapia aumentando as taxas de cura dos pacientes.<sup>18, 19</sup>

O resultado para pacientes com tumor de Wilms de histologia favorável unilateral é excelente, com 4 anos de vida livre de eventos > 85%. A maioria dessas crianças nunca desenvolve um tumor metacrônico, contudo o insucesso após o tratamento para a maioria das crianças com tumor unilateral é baixo. No entanto, existe uma subpopulação de pacientes que não estão apenas em risco de um tumor de Wilms unilateral, mas são

predispostos para desenvolver tumor bilateral metacrônico. Eles apresentam também maior risco de desenvolver insuficiência renal. Muitas dessas crianças apresentarão doença multicêntrica por causa de um aumento da incidência de restos nefrogênicos em comparação com pacientes que têm este tumor unilateral não associado com uma predisposição genética.<sup>20</sup>

A incidência de doença renal em estágio terminal também é muito maior nesses pacientes com tumor de Wilms bilateral. A taxa mais alta é naqueles com deleções *WT1*. Possíveis etiologias para incidência de doença renal em estágio terminal incluem quimioterapia repetida, terapia cirúrgica e radioterapia, resultando na perda de néfrons, também como o impacto conhecido da mutação *WT1* glomerular comprometendo seu desenvolvimento e função.<sup>20</sup>

O tratamento do tumor de Wilms é adaptado para o paciente com base no estágio do tumor e sua histologia, e envolve uma combinação de quimioterapia, cirurgia, e, às vezes, radioterapia. Desde o primeiro protocolo SIOP (Sociedade Internacional de Oncologia e Pediatria) iniciado em 1971, a intensidade do tratamento foi reduzida com sucesso para a maioria dos pacientes com tumores de Wilms, e a sobrevida aumentou para 90%.<sup>21,15</sup>

As crianças com tumores renais são geralmente tratadas de acordo com um dos dois principais grupos clínicos: O protocolo SIOP-RTSG (Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique - Grupo de Estudos do Tumor Renal) recomenda que as crianças sejam tratadas com quimioterapia pré-operatória; e o COG (Estudo Nacional de tumor de Wilms/ Com protocolos do Grupo de Oncologia Infantil) aconselham as crianças a serem submetidas à cirurgia inicial. Ambos os grupos atingindo 90% da sobrevida global. A presença de alterações moleculares foi usada para direcionar a terapia em tumor de Wilms. O (COG) intensificou o tratamento para o estágio III / IV de tumor de Wilms, com perda de heterozigosidade de 16q, e 1p e obteve melhora significativa da sobrevida desses pacientes.<sup>22</sup>

Numerosos ensaios clínicos multicêntricos conduzidos pela Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) na Europa e pelo Grupo nacional de estudos do tumor de Wilms nos Estados Unidos permitiram o início de estratégias de tratamento para o tumor de Wilms: tratamento multidisciplinar que combina quimioterapia multiagente, cirurgia, e, se necessário, radioterapia. Esses estudos definiram diferentes grupos de risco, permitindo o tratamento para ser adaptado ao risco, evitando dessa

forma complicações e custos de tratamento. O SIOPEX estudos demonstraram o valor da quimioterapia pré-operatório para limitar o risco de ruptura do tumor durante cirurgia, para aumentar a porcentagem de tumores em estágio I exigindo tratamentos menos agressivos, e para limitar os riscos e complicações associadas à cirurgia.<sup>23</sup>

O tratamento do tumor de Wilms (WT) é um esforço multidisciplinar onde a ressecção cirúrgica completa desempenha um papel fundamental para o resultado. Os procedimentos cirúrgicos são descritos nos protocolos de estudo multicêntrico, grupos como a Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOPEX) ou o Grupo de Oncologia Infantil (COG), bem como nas recomendações das sociedades oncológicas nacionais, as cirurgias minimamente invasivas (MIS) são cada vez mais usadas para diagnosticar e tratar tumores sólidos em crianças. A viabilidade da nefrectomia laparoscópica do tumor de wilms é basicamente inquestionável.<sup>24</sup>

O tamanho e a extensão dos tumores foram identificados como parâmetros críticos para realizar a cirurgia minimamente invasiva com segurança, especialmente porque a ruptura do tumor é uma grande preocupação. Além de ser viável, qualquer novo procedimento cirúrgico deve cumprir com o princípio geral para melhorar os parâmetros de resultado do paciente. Esses aspectos são importantes para a integração futura de recomendações e orientações em protocolos de tratamento.<sup>24</sup>

Na Europa, o padrão de tratamento do tumor de Wilms é representado pela SIOPEX (Sociedade Internacional de Oncologia e Pediatria) protocolo de tratamento com quimioterapia primária, que está em contraste com o Grupo de Estudos de Oncologia Infantil no Norte da América (NWTSS). O tratamento padrão consiste em quimioterapia e ressecção cirúrgica em termos de preservação dos néfrons na cirurgia ou nefrectomia tumoral completa seguida por quimioterapia adjuvante de acordo com o estágio do tumor. No caso de tumor de Wilms mais avançado (estágios III, IV) e para alguns tumores em estágio inicial com histologia desfavorável, o tratamento é intensificado pela radioterapia.<sup>11</sup>

Estudos anteriores revelaram que os sobreviventes de tumor de Wilms sofrem de comprometimento da função renal mais frequentemente do que a população em geral da mesma idade. Ocorrência de comprometimento da função renal e de doença renal crônica tem um caráter de etiologia multifatorial. Além da toxicidade associada ao tratamento e a abordagem cirúrgica, fatores hereditários e síndromes genéticas, como Síndrome de Denys-Drash e outras foram identificadas como predisponente a um risco

aumentado para o desenvolvimento de tumor de Wilms e disfunção renal. Considerando o resultado de melhor qualidade de vida, é necessário compreender os efeitos tardios do tumor de Wilms de forma permanente. Portanto é importante ressaltar a importância de estratégias de tratamento visando um menor risco de efeitos tardios futuros.<sup>11, 15</sup>

O Grupo de Estudos de Tumores Renais da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP – RTSG) desenvolveu um novo protocolo para diagnóstico e tratamento de tumores renais da infância, UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 (referido como o protocolo UMBRELLA), para que ocorra uma colaboração internacional no tratamento de tumores renais da infância. O protocolo UMBRELLA sucede ao protocolo 2 SIOP-2001. O nome significa o objetivo ambicioso de coletar informações sobre todos os tumores renais primários pediátricos abrangendo os registros, além de incluir uma revisão embutida do diagnóstico e padronizar as recomendações de tratamento.<sup>5</sup>

O UMBRELLA recomenda o uso de Actinomicina D pré-operatória e vincristina para pacientes recém-diagnosticados com tumor de Wilms com idade  $\geq 6$  meses, sendo este tratamento baseado nos resultados de testes anteriores que mostraram redução do estadiamento tumoral usando este protocolo. Em pacientes que recebem quimioterapia pré-operatória, o uso de radioterapia ou doxorrubicina pode ser reduzido em 20% em comparação com aqueles tratados com nefrectomia direta, sem diferença significativa na sobrevivência. A quimioterapia pré-operatória permite uma avaliação personalizada da quimiossensibilidade do tumor, incluindo a identificação do tipo blastoma de alto risco para tumores de Wilms.<sup>21</sup>

Não há recomendações cirúrgicas formais para cirurgia poupadora de néfrons no tumor de Wilms, mas a cirurgia é realizada sempre que possível em pacientes com este tipo de tumor bilateral e unilateral com rim contralateral doente.<sup>6</sup>

Os pacientes registrados no protocolo UMBRELLA irão ser estratificados para tratamento pós-operatório de acordo com o estágio do tumor e o grupo de risco histológico, como era o protocolo no SIOP. A inclusão da doxorrubicina em tratamento pós-operatório de pacientes com grande volume ( $\geq 500$  ml) estágio II – III não estromal, não epitelial é recomendado no protocolo UMBRELLA e para tratamento de tumor de wilms do tipo blastoma de acordo com o regime usado no SIOP.<sup>17</sup>

**Doença metastática (estágio IV):** No geral 17% dos pacientes com tumores de Wilms com doença em estágio IV, apresentam-se como meta-hematogênica com



metástases para os pulmões, fígado ou outros locais, ou extra-abdominal e linfonodais. A presença de nódulos na TC foi associada a um aumento do risco de recaída e redução da sobrevida. Semelhante ao estudo SIOP, o tratamento pré-operatório para doença metastática (estágio IV) no protocolo UMBRELLA inclui uma vincristina combinada, actinomicina D, e regime de doxorubicina por 6 semanas, seguido por reavaliação de imagem do tumor local (usando ressonância magnética) e locais metastáticos (usando TC e / ou ressonância magnética) antes da cirurgia. Com este regime pré-operatório, 61-67% dos pacientes apresentam resposta metastática completa antes da cirurgia. Atualmente, o conselho SIOP-RTSG sugere um regime incluindo combinações de vincristina, irinotecano, ciclo fosfamida, carboplatina, etoposídeo e doxorubicina, seguido por quimioterapia de alta dose e haste autólogo transplante de células, a critério do médico responsável pelo tratamento.<sup>21, 17</sup>

**Doença bilateral (estágio V):** Tumor de Wilms bilateral (estágio V) é responsável por 5-8% dos casos de Tumor de Wilms e a sobrevida a longo prazo está em cerca de 80%. A doença renal em estágio terminal (ESRD) é a morbidade clinicamente significativa para pacientes com tumores de Wilms bilaterais e podem ser causados por aberrações genéticas da linha germinativa, bem como perda relacionada ao tecido renal funcional. O resultado renal funcional foi considerado habilmente melhor após cirurgia poupadora de néfron bilateral do que quando outros tipos de cirurgia foram utilizados. Outras causas importantes de doença renal em estágio terminal existem, incluindo a recorrência do tumor exigindo uma nefrectomia bilateral ou irradiação renal. Testes da função renal é necessário após o tratamento de doença bilateral.<sup>21, 17</sup>

Pacientes menores de 6 meses (182 dias), devem ser considerados para cirurgia primária de acordo com o protocolo UMBRELLA, a menos que os tumores sejam julgados não suscetíveis a nefrectomia em consenso de equipe multidisciplinar. O motivo da nefrectomia inicial é que, em comparação com crianças mais velhas, uma proporção maior de tumores renais em bebês são nefroma mesoblástico congênito ou malignos tumores rabdóides que precisam apenas de cirurgia (nefroma mesoblástico congênito) ou quimioterapia no início. Corte percutâneo com biópsia por agulha é recomendada em casos de estágio IV doença ou quando a cirurgia imediata é considerada difícil. A quimioterapia pós-operatória para tumor de Wilms é semelhante em bebês para crianças mais velhas que foram submetidas a nefrectomia, com ajuste das doses dos medicamentos de acordo com a idade e peso corporal com base na experiência de



estudos da SIOP anteriores.<sup>21</sup>

Tumores grandes, geralmente em estágios avançados, não apresentaram indicação de intervenção cirúrgica e podem se beneficiar de quimioterapia pré-operatória. Isso pode levar à redução tumoral e reduzir o risco de complicações como a ruptura do tumor. É cada vez mais importante reconhecer tumores que exigem terapia mínima, a fim de reduzir a carga do tratamento e o risco de efeitos tardios. Atualmente, os indicadores preditivos mais importantes de recorrência e mortalidade são o estadiamento e a histologia do tumor. Os fatores desfavoráveis mais significativos são o estágio avançado e a presença de anaplasia, especialmente na forma difusa, que é altamente resistente à quimioterapia.<sup>12</sup>

Com base nas correlações entre as características histológicas após quimioterapia adjuvante e sobrevivência, três grupos prognósticos de tumores renais típicos da infância foram diferenciados nos estudos da SIOP: de baixo risco, de risco intermediário e de alto risco. Essa classificação baseia-se na porcentagem de necrose geral e no tipo de célula predominante no tumor residual viável.<sup>12,25</sup>

Os tumores de maior risco estão associados com uma resposta fraca à terapia e sobrevivência reduzida. Além disso, foi estudada a influência da resposta tumoral à quimioterapia adjuvante em termos de redução de seu volume, como demonstrado nos estudos SIOP que levantam a possibilidade de que a redução do volume do tumor, além da classificação dos tipos histológicos de risco, poderia servir como um novo parâmetro prognóstico para a estratificação dos pacientes no momento do tratamento pós-operatório. Portanto, atualmente apenas o Grupo Franco Africano usa o volume do tumor como um parâmetro para a estratificação de risco.<sup>12</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

Essa revisão de literatura teve como objetivo ressaltar a incidência de tumor de Wilms na área pediátrica, os processos fisiopatológicos que envolvem a doença, e o importante papel no tratamento visando a melhora do quadro clínico e de recidiva do tumor.

Como visto no estudo, os tumores renais acompanham o cenário pediátrico de forma prevalente. E nesse estudo foi ressaltado o tumor de Wilms, que na maior parte dos casos são unicêntricos, mas podem ser multifocais em um ou ambos os rins. Pode-se destacar como os principais sintomas e sinais dessa neoplasia edema e dor abdominal, náuseas, vômitos e perda de apetite. Quando associado a metástases, estas

podem ser identificada especialmente ósseas e pulmonares classificando esses pacientes com prognóstico grave.

O tratamento do tumor de Wilms é realizado de acordo com o estágio do tumor e sua histologia. Na grande maioria dos casos, envolve uma combinação de quimioterapia, cirurgia, e, às vezes, radioterapia. Este estudo relatou diferentes métodos de tratamento para o tumor de Wilms utilizando principalmente o protocolo UMBRELLA da SIOP (Sociedade Internacional de Oncologia e Pediatria) e o protocolo da COG.

Conforme as pesquisas têm avançado, já foi observado que o índice de sucesso com o tratamento do tumor de Wilms tem aumentado, e os efeitos colaterais da doença tem diminuído. No entanto, os grupos de maiores riscos graves da doença, ainda apresentam a longo prazo algumas recidivas do tumor, além de efeitos colaterais pela necessidade de utilização de técnicas mais invasivas. Por conseguinte, pode-se entender que novos estudos devem ser realizados, visando aperfeiçoar cada vez mais o tratamento nos pacientes com tumor de Wilms, melhorando sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. Le Rouzic M-A, Mansuy L, Galloy M-A, Champigneulle J, Bernier V, Chastagner P. Agreement between clinikoradiological signs at diagnosis and radiohistological analysis after neoadjuvant chemotherapy of suspected Wilms tumor rupture: Consequences on therapeutic choices. *Pediatric blood & cancer* [Internet]. 2019 Jun [cited 2021 May 21];66(6):e27674. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30773805&lang=pt-br&site=ehost-live>.
2. Rios P, Bauer H, Schleiermacher G, Pasqualini C, Boulanger C, Thebaud E, et al. Environmental exposures related to parental habits in the perinatal period and the risk of Wilms' tumor in children. *Cancer epidemiology* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 May 21];66:101706. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32247207&lang=pt-br&site=ehost-live>.
3. Diretrizes oncológicas: TUMORES PEDIÁTRICOS [Internet]. Diretrizes de oncologia: Juliana Franca da Mata; 2018 [revised 2020 May 9; cited 2021 May 21]. Available from: [https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2\\_Parte34.pdf](https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte34.pdf).
4. Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, Ramírez-Villar GL, Chowdhury T, Rechnitzer C, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer* [Internet]. 2021 Feb 15 [cited 2021 May 21];127(4):628–38. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33146894&lan>

- [g=pt-br&site=ehost-live.](#)
5. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nature reviews Urology* [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 May 21];14(12):743–52. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29089605&lang=pt-br&site=ehost-live>.
  6. Mrad C, Coulomb-Lhermine A, Tabone M-D, Ulinski T, Audry G, Irtan S. Evaluation of the nephron-sparing surgery formula in Wilms tumors. *Pediatric blood & cancer* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 May 21];67(12):e28661. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32808461&lang=pt-br&site=ehost-live>.
  7. Guerrero E, Alvarado R, Urdiales A, Orbe MJ, Navarrete O, Manterola C. Tumor de Wilms: Estudio de Centro Único de Los Andes Ecuatorianos. *Serie de Casos con Seguimiento. International Journal of Morphology* [Internet]. 2020 Feb [cited 2021 May 21];38(1):208–14. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=139890452&lang=pt-br&site=ehost-live>.
  8. Herrera Toro N, Peña Aguirre L, Molina C F. Factores asociados a la sobrevida en pacientes con tumor de Wilms. *rev. colomb. cir.* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 May 21] ; 35( 4 ): 621-629. Available from: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/556>
  9. Chen W, Zhuang J, Gong L, Dai Y, Diao H. Investigating the dysfunctional pathogenesis of Wilms' tumor through a multidimensional integration strategy. *Annals of translational medicine* [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Jun 21];7(7):136. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31157257&lang=pt-br&site=ehost-live>
  10. Oostveen RM, Pritchard-Jones K. Pharmacotherapeutic Management of Wilms Tumor: An Update. *Paediatric drugs* [Internet]. 2019 Feb [cited 2021 May 21];21(1):1–13. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30604241&lang=pt-br&site=ehost-live>
  11. Neu M, Russo A, Wingerter A, Alt F, Theruvath J, El Malki K, et al. Prospective analysis of long-term renal function in survivors of childhood Wilms tumor. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 May 21];32(10):1915–25. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=124912217&lang=pt-br&site=ehost-live>
  12. Provenzi VO, Rosa RFM, Rosa RCM, Roehe AV, dos Santos PPA, Faulhaber FRS, et al. [Tumor size and prognosis in patients with Wilms tumor]. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo* [Internet]. 2015 Jan [cited 2021 May 21];33(1):82–7. Available from:

- <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=25623730&lang=pt-br&site=ehost-live>.
13. Mahamdallie S, Yost S, Poyastro-Pearson E, Holt E, Zachariou A, Seal S, et al. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study. *The Lancet Child & adolescent health* [Internet]. 2019 May [cited 2021 May 21];3(5):322–31. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30885698&lang=pt-br&site=ehost-live>.
14. Markovsky E, Vax E, Ben-Shushan D, Eldar-Boock A, Shukrun R, Yeini E, et al. Wilms Tumor NCAM-Expressing Cancer Stem Cells as Potential Therapeutic Target for Polymeric Nanomedicine. *Molecular cancer therapeutics* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 May 21];16(11):2462–72. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28729402&lang=pt-br&site=ehost-live>.
15. Seminara C, Planells MC, Pogonza RE, Morales M. Wilms tumor: 15 years of experience at a children's hospital in Córdoba, Argentina. *Archivos argentinos de pediatria* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 May 21];117(4):263–70. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31339273&lang=pt-br&site=ehost-live>.
16. Percicote AP, Leme F, Almeida T, Freitas A, Gugelmin E, Noronha L. Immunohistochemical expression of p53, BCL-2, BAX and VEGFR1 proteins in nephroblastomas: A expressão imuno-histoquímica das proteínas p53, BCL-2, BAX e VEGFR1 em nefroblastomas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2013 May 20 [cited 2021 May 21];49(1):50-56. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/LWqRJRGRmtbMzZWqcZF3gXR/?lang=en&format=html#>
17. Vujanić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-l'Hermine A, D'Hooghe E, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nature reviews Urology* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 May 21];15(11):693–701. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30310143&lang=pt-br&site=ehost-live>.
18. Ortiz MV, Ahmed S, Burns M, Henssen AG, Hollmann TJ, MacArthur I, et al. Prohibitin is a prognostic marker and therapeutic target to block chemotherapy resistance in Wilms' tumor. *JCI insight* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2021 May 21];4(15). Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31391345&lang=pt-br&site=ehost-live>.
19. Brok J, Mavinkurve-Groothuis AMC, Drost J, Perotti D, Geller JI, Walz AL, et al. Unmet needs for relapsed or refractory Wilms tumour: Mapping the molecular features, exploring organoids and designing early phase trials - A collaborative

- SIOP-RTSG, COG and ITCC session at the first SIOPE meeting. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) [Internet]. 2021 Feb [cited 2021 May 21];144:113–22. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33341445&lang=pt-br&site=ehost-live>.
20. Ehrlich PF, Chi Y-Y, Chintagumpala MM, Hoffer FA, Perlman EJ, Kalapurakal JA, et al. Results of Treatment for Patients With Multicentric or Bilaterally Predisposed Unilateral Wilms Tumor (AREN0534): A report from the Children's Oncology Group. Cancer [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 21];126(15):3516–25. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32459384&lang=pt-br&site=ehost-live>.
21. Blanc T, Pio L, Clermidi P, Muller C, Orbach D, Minard-Colin V, et al. Robotic-assisted laparoscopic management of renal tumors in children: Preliminary results. Pediatric blood & cancer [Internet]. 2019 Aug [cited 2021 May 21];66 Suppl 3:e27867. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31136081&lang=pt-br&site=ehost-live>.
22. Pereira BMS, Azevedo RM de, Aguirre Neto JC de, Menezes CF, Rodrigues KE, Faria PA, et al. Intra-tumor genetic heterogeneity in Wilms tumor samples. Revista da Associação Médica Brasileira (1992) [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Jul 12];65(12):1496–501. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31994632&lang=pt-br&site=ehost-live>
23. Yao AJ-J, Moreira C, Traoré F, Kaboret S, Pondy A, Rakotomahefa Narison ML, et al. Treatment of Wilms Tumor in Sub-Saharan Africa: Results of the Second French African Pediatric Oncology Group Study. Journal of global oncology [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 May 21];5:1–8. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31487216&lang=pt-br&site=ehost-live>.
24. Schmidt A, Warmann SW, Urla C, Schaefer J, Fideler F, Fuchs J. Patient selection and technical aspects for laparoscopic nephrectomy in Wilms tumor. Surgical oncology [Internet]. 2019 Jun [cited 2021 May 21];29:14–9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31196478&lang=pt-br&site=ehost-live>.
25. Spreafico F, Biononi D, Lo Vullo S, Gandola L, D'Angelo P, Terenziani M, et al. Results of the Third AIEOP Cooperative Protocol on Wilms Tumor (TW2003) and Related Considerations. The Journal of urology [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 May 21];198(5):1138–45. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28655531&lang=ptbr&site=ehost-live>.

# DIAGNÓSTICO DA DISPLASIA DO DESENVOLVIMENTO DO QUADRIL

## EARLY DIAGNOSIS OF DEVELOPMENTAL DYSPLASIA OF THE HIP

*Anna Livia de Moraes Maciel<sup>1</sup>, Ana Paula Vieira dos Santos Esteves<sup>2</sup>*

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

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

### RESUMO

**Introdução:** O termo displasia do desenvolvimento do quadril (DDQ) se refere a um quadro da infância em que ocorrem deformidades da articulação coxofemoral, no acetábulo ou na parte proximal do fêmur que podem resultar em instabilidade do quadril e até mesmo luxação articular. **Objetivos:** Identificar a importância do rastreio e do diagnóstico precoce da displasia do desenvolvimento do quadril. **Métodos:** O estudo consiste em uma revisão bibliográfica de literatura utilizando as bases de dados da BVS, SciELO, Google Acadêmico e *PubMed* com a busca pelos descritores "Displasia do desenvolvimento do quadril", "luxação congênita do quadril", "Triagem neonatal", "Claudicação intermitente", ligadas pelo operador Booleano "AND". **Discussão:** A detecção precoce pode ser feita de maneira simples e segura com exame físico de rastreio realizado em todos os recém-nascidos através das manobras de *Ortolani* e *Barlow*. O diagnóstico precoce é ferramenta fundamental para o sucesso do tratamento não cirúrgico permitindo que essa não seja a única opção terapêutica e garantindo o melhor resultado funcional possível. **Conclusão:** As manobras de *Ortolani* e *Barlow*, quando corretamente executadas, são ferramentas importantes para detecção da instabilidade do quadril nos primeiros dias de vida da criança. O tratamento precoce é a peça-chave para redução adequada do quadril e mudança do curso da doença, sendo possível a partir dele o remodelamento acetabular e desenvolvimento da marcha sem atraso significativo e claudicação na infância.

**Descritores:** "Displasia do desenvolvimento do quadril" "Luxação congênita do quadril" "Claudicação intermitente" "Triagem neonatal"

### ABSTRACT

**Introduction:** The term developmental dysplasia of the hip (DDH) refers to a childhood condition in which deformities of the hip joint, not the acetabulum or in the proximal part of the femur occur, which can result in hip instability and even joint



dislocation. **Aims:** To establish the importance of screening and early diagnosis of developmental hip dysplasia. **Methods:** The study consists of a literature review using the VHL, SciELO, Academic Google and PubMed databases with the search for the descriptors "*Developmental Dysplasia of the Hip*", "*Hip Dislocation, Congenital*", "*Neonatal Screening*", "*Intermittent Claudication*", linked by the Boolean operator "AND". **Discussion:** Early detection can be done in a simple and safe way with physical screening performed in all newborns through the maneuvers of *Ortolani and Barlow*. Early diagnosis is a fundamental tool for the success of non-surgical treatment, allowing this not to be a single therapeutic option and ensuring the best possible functional result. **Conclusion:** The *Ortolani and Barlow* maneuvers, when correctly performed, are important tools for detecting hip instability in the first days of a child's life. Early treatment is the adequate reduction of the hip and change in the course of the disease, making it possible from it to acetabular remodeling and gait development without significant delay and lameness in childhood.

**Keywords:** "*Developmental Dysplasia of the Hip*" "*Hip Dislocation, Congenital*" "*Intermittent Claudication*" "*Neonatal Screening*"

## INTRODUÇÃO

A displasia do desenvolvimento do quadril é uma patologia da infância com diagnóstico simples e tratamento seguro que possibilita qualidade da marcha da criança quando ocorrem de maneira precoce. As sequelas da doença estão diretamente relacionadas a idade com que é feita sua identificação, sendo fundamental a triagem do recém-nascido através do exame físico.

O termo displasia do desenvolvimento do quadril (DDQ) se refere a um quadro da infância em que ocorrem deformidades da articulação coxofemoral, no acetábulo ou na parte proximal do fêmur que podem resultar em instabilidade do quadril e até mesmo luxação articular<sup>1</sup>. Corresponde a uma patologia de característica evolutiva, que inicialmente pode ser descrita por uma imaturidade acetabular, com encaixe acetabular raso que com o tempo progride para alterações anatômicas secundárias a displasia<sup>2,3,4</sup>.

A displasia pode ocorrer em diferentes gravidades e nem sempre é congênita<sup>2</sup>. Portanto, houve uma mudança na nomenclatura dessa afecção, que anteriormente era denominada "luxação congênita do quadril" (LCQ)<sup>2</sup>. Aparentemente algumas crianças podem apresentar quadris normais ao nascimento e de maneira progressiva se tornarem subluxados ou luxados tardiamente<sup>5</sup>. A adoção do termo "displasia do desenvolvimento



do quadril" explica melhor as possíveis alterações anatômicas e funcionais do quadril, sendo mais genérico ao descrevê-las, permitindo sua utilização na patologia de natureza congênita ou que surgiu nos primeiros meses de vida da criança<sup>3</sup>. Dessa forma, somente os casos com diagnóstico tardio ou os que aconteceram ainda intra-útero, recebem o nome de "luxação congênita"<sup>2</sup>. Esse último pode vir acompanhado de outras malformações de diferentes elementos anatômicos do quadril, apresentando um deslocamento articular completo e uma resposta insatisfatória a redução conservadora<sup>2</sup>.

O fator causal para a DDQ ainda não é bem esclarecido, mas podem ser reconhecidos fatores de risco fetais e obstétricos para ocorrência da doença<sup>1</sup>. São considerados riscos a posição intra-uterina pélvica, oligodrâmnio, macrossomia fetal apresentação pélvica ao nascimento, criança do sexo feminino, torcicolo congênito, gestação múltipla, cor branca, primiparidade, mãe jovem, história familiar positiva para DDQ e um alerta para bebês com deformidades em pés e coluna vertebral<sup>4,5,6</sup>. De forma geral, o número de novos casos varia entre 1-20 casos/1.000 nascidos vivos<sup>2</sup>. O acometimento do quadril esquerdo (60%) é maior que o quadril direito (20%), em casos de unilateralidade<sup>7</sup>.

O diagnóstico precoce é ferramenta valiosa, pois possibilita uma terapêutica menos invasiva do que os casos detectados tardiamente<sup>6</sup>. As manobras de *Ortolani* e *Barlow* devem ser feitas de rotina no exame do recém-nascido ainda no alojamento conjunto e no seguimento da criança ambulatorialmente até os primeiros meses de vida, considerando o caráter evolutivo da doença e o diagnóstico eminentemente clínico a princípio<sup>3,4,5</sup>. Em casos de positividade das manobras a suspeita clínica ao exame articular indica a investigação mais detalhada pelo ortopedista e com exames de imagem<sup>4</sup>. Os achados clínicos e de imagem para DDQ, assim como o tratamento de escolha variam de acordo com a idade do paciente, o grau de deslocamento, a demora do diagnóstico e da terapêutica e o tipo de anormalidade do quadril<sup>4</sup>. Dessa maneira, a investigação pode ser feita com exame físico simples pelo pediatra, ortopedista ou até mesmo clínico geral a fim de obter melhor prognóstico com identificação precoce da doença<sup>7</sup>.

Considerando o impacto na vida adulta e a importância do rastreio com manobras de exame físico para diagnóstico precoce da displasia do desenvolvimento do quadril é fundamental o tratamento imediato para obtenção de bons resultados. Sendo assim, é possível minimizando as alterações da marcha e o desgaste articular durante o

crescimento, fazendo-se necessário o estudo para evidenciar a importância das medidas básicas do diagnóstico prematuro da afecção.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Identificar a importância do rastreio e do diagnóstico precoce da displasia do desenvolvimento do quadril.

### **Objetivo secundário**

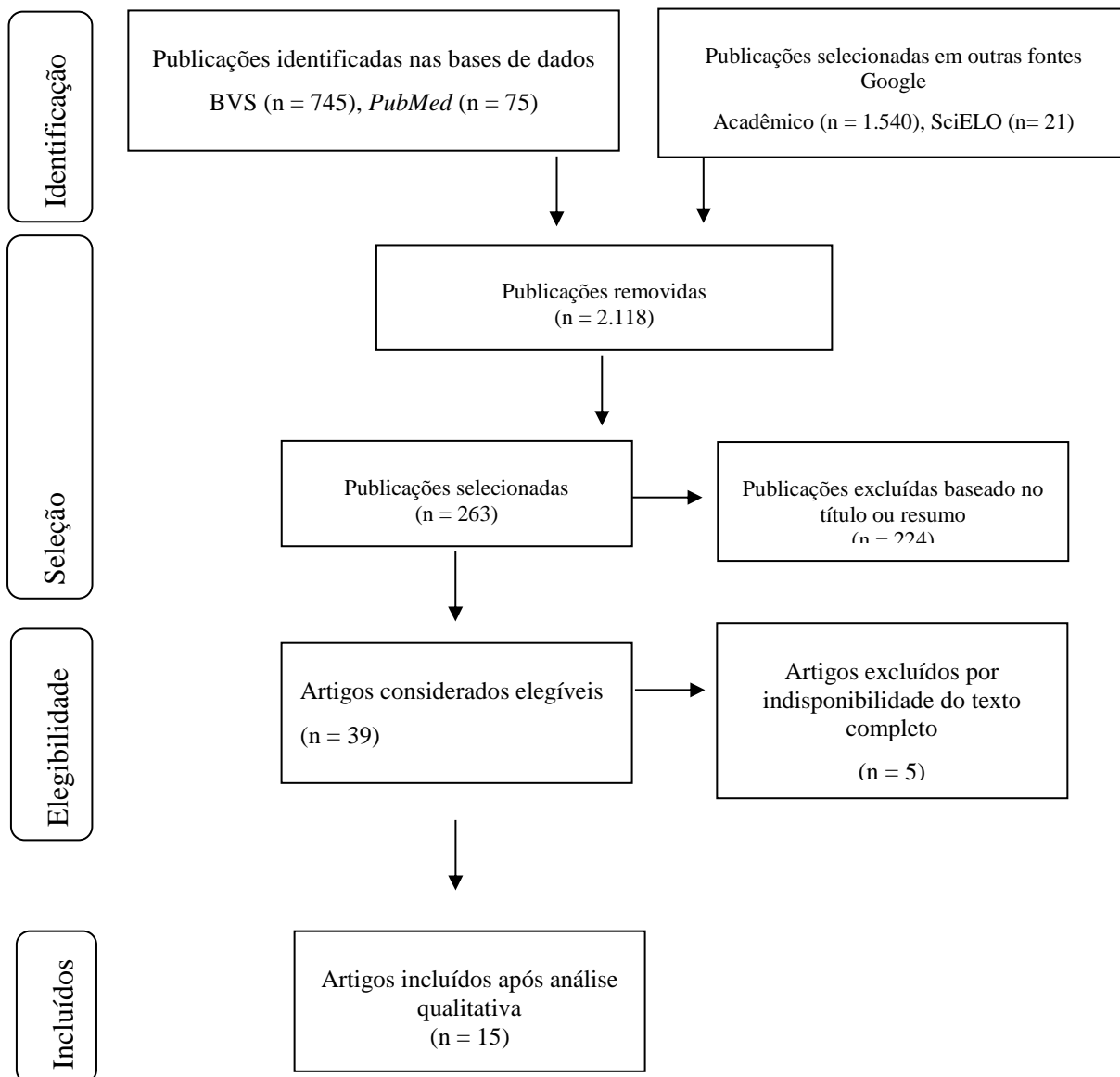
Descrever o impacto do diagnóstico tardio de DDQ na infância.

## **MÉTODOS**

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica de literatura utilizando as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico e *PubMed*. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 1994 e 2021, em português, inglês e espanhol, com os descritores "Displasia do desenvolvimento do quadril", "luxação congênita do quadril", "Triagem neonatal", "Claudicação intermitente", que foram ligadas pelo operador Booleano "AND", sendo selecionados os dados que se relacionem aos objetivos do trabalho. Foram selecionadas 15 publicações.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão revisões literárias publicadas entre os anos de 1994 a 2021, em inglês, português e espanhol envolvendo crianças com o diagnóstico de displasia do desenvolvimento do quadril podendo possuir e critérios de exclusão como publicações não condizentes com o questionamento do estudo, duplicados, idade adulta, trabalhos em animais que nortearam a seleção da amostra ao revelar artigos científicos que abordassem o tema da revisão. A Figura 1 organiza o protocolo de busca utilizado, com o PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 2.381 estudos foram encontrados e destes, 2.347 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão, por discutir tratamento de luxação em adultos, combinações de terapia ou outras questões sem interesse para a revisão. Devido a heterogeneidade das pesquisas, essa revisão não foi acompanhada de metanálise.

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



Fonte: elaborado pelo autor.

## RESULTADOS

Após essa identificação de elementos da pesquisa foram definidos os termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Displasia do Desenvolvimento do Quadril", "Luxação Congênita de Quadril", "Claudicação Intermitente" e "Triagem neonatal" e os sinônimos em inglês: "Developmental Dysplasia of the Hip", "Hip Dislocation, Congenital", "Intermittent Claudication", "Neonatal Screening". A busca de evidências foi feita nas bases de dados Google acadêmico, SciELO, *PubMed* e BVS, mediante chaveamento dos termos com o operador booleano "AND". O Quadro 2 organiza o chaveamento que encontrou a maior quantidade de artigos para análise.

Quadro 2: Amostra de Artigos.

<b>Chaveamento: Displasia do desenvolvimento do quadril “AND” Triagem neonatal “AND” Claudicação “AND” Luxação do desenvolvimento do quadril</b>				
<b>Base de Dados</b>	Google Acadêmico	BVS	SciELO	<i>PubMed</i>
<b>Total de Artigos</b>	238	27	1	5

Fonte: elaborado pelo autor.

## DISCUSSÃO

A displasia do quadril pode se apresentar de diversas maneiras (**Quadro 3**), já que a relação anormal entre a cabeça do fêmur e o acetábulo é capaz de se desenvolver ao longo do período embriológico, neonatal ou infância, por volta de oito anos de idade<sup>4,7</sup>.

Quadro 3: Apresentações da displasia do quadril

Quadril instável: o paciente que em posição anatômica apresenta a articulação reduzida, mas que pode ser provocada a subluxação ou luxação à manipulação
Quadril subluxado: a cabeça do fêmur ainda apresenta contato parcial com o acetábulo, apresentando deslocamento incompleto
Quadril luxado: o paciente em repouso apresenta perda da relação anatômica entre a cabeça do fêmur e o acetábulo
Malformação acetabular: qualquer deformação na formação óssea

Fonte: Guarniero R<sup>3</sup>, 2010. Lobo F<sup>7</sup>, 2006.

Habitualmente a displasia do desenvolvimento do quadril manifesta-se de forma isolada e não se evidencia externamente nos recém-nascidos, não provoca deformidades visíveis, é indolor e inicialmente não limita os movimentos<sup>8</sup>. Por esse motivo a instabilidade do quadril será diagnosticada somente se for investigada objetivamente<sup>8</sup>.

Nessa condição a criança torna-se suscetível ao desenvolvimento anormal da articulação coxofemoral, e a identificação da incongruência articular em estágios iniciais está relacionada a uma resposta satisfatória ao tratamento conservador<sup>9</sup>. Vale ressaltar que a marcha representa um importante marco do desenvolvimento infantil, possibilita autonomia e descobertas<sup>9</sup>. No caso da DDQ a imobilização prolongada em pacientes que já iniciaram ou não a marcha limita o desenvolvimento ativo dos membros inferiores e gera preocupação em relação a um possível atraso do crescimento musculoesquelético, principalmente em se levantar e andar. A detecção precoce pode ser feita de maneira simples e segura, sendo a triagem neonatal realizada através dos testes de *Ortolani e Barlow*, a fim de diminuir a taxa de detecção tardia<sup>3,10</sup>. No momento

atual vem crescendo a conscientização dos pediatras para a inclusão as manobras diagnósticas na sala de parto e na maternidade, mas a pesquisa deve se estender para as consultas de puericultura, até seis meses de vida da criança, sendo essa uma conduta ainda menos conhecida entre os pediatras<sup>2,8</sup>.

Através da manobra de *Ortolani* é possível identificar o quadril que está deslocado, mas pode ser reduzido<sup>5</sup>. Neste caso o examinador realiza uma flexão da coxa de 90°, associado a uma leve rotação interna e adução do quadril, em seguida, com a movimentação de uma perna de cada vez e mantendo o outro membro imóvel, fará uma abdução com discreta rotação externa da coxa. Caso a articulação seja patológica poderá haver a sensação de um "ressalto" no quadril<sup>3</sup>. Com essa manobra, quando a criança possui a articulação coxofemoral luxada, o examinador faz uma redução da cabeça do fêmur no acetábulo, mas quando retorna à posição de flexão da coxa a cabeça femoral luxa novamente e pode se deslocar posteriormente ao acetábulo, evidenciando a instabilidade do quadril<sup>3</sup>. Em algumas situações o estalido identificado durante a manobra pode ser confundido com um escorregamento de tendões sobre o osso, sendo necessário o encaminhamento do paciente ao ortopedista para melhor avaliação<sup>5,8</sup>. Após três meses de vida da criança o teste pode ser negativo mesmo em quadris luxados, pois nesse caso não é mais viável a redução da cabeça do fêmur no acetábulo, já que haverá significativa limitação de abdução da coxa com diminuição da elasticidade ligamentar e rigidez muscular<sup>3,5,7</sup>.

Figura 1: Fotografia ilustrativa da forma correta de realizar a manobra de *Ortolani*



Fonte: Guarniero R<sup>3</sup>, 2010.

Já a manobra de *Barlow*, se evidencia um quadril que está reduzido, mas é instável e capaz de ser deslocado<sup>5</sup>. O teste é feito com a coxa em um ângulo reto em relação ao tronco, com o membro em adução. Com os dedos indicador e médio do examinador no trocanter maior do quadril do recém-nascido e o polegar em direção a região inguinal, é aplicada uma força suave sobre o joelho em sentido vertical em relação ao quadril<sup>3</sup>. A instabilidade é sugerida por um "clunk" produzido pelo deslocamento da cabeça femoral para fora do acetábulo, o que é sentido no dedo do examinador<sup>7</sup>.

Ambos os testes diagnósticos devem ser realizados com a criança relaxada, em uma superfície rígida e sem que o paciente esteja chorando, pois nessa situação a atividade muscular inibe a movimentação adequada do quadril, impossibilitando a percepção da luxação ou da redução pelo examinador e reduzindo a sensibilidade das manobras<sup>7</sup>.

Um estudo observacional realizado pelo departamento de ortopedia da universidade de Belfast selecionou examinadores experientes e que já trabalhavam com detecção de instabilidade do quadril para serem avaliados durante o exame físico do recém-nascidos e receberiam notas de desempenho e adequação das manobras<sup>9</sup>. Na ocasião, deveriam testar um simulador que apresentava fêmur esquerdo deslocado e redutível e o direito deslocado e reduzido. Nesse caso 83% dos profissionais realizaram a manobra de *Ortolani* e apenas 66% a de *Barlow*, ambos os testes com baixa pontuação<sup>9</sup>. A má execução do teste foi verificada pela movimentação brusca do membro em abdução para redução do quadril, a flexão excessiva da coxa, dificultando a redução, o não posicionamento do dedo no quadril impedindo de sentir o "ressalto", a incapacidade de manter o estresse no quadril no início da abdução e a aplicação de força em excesso durante o teste, o que pode até causar dano articular e aumentar a chance de instabilidade do quadril<sup>9</sup>. Além disso, menos de 60% dos examinadores foram capazes de detectar as anormalidades do quadril. A partir daí, fica evidente a falha que os serviços apresentam no exame do quadril neonatal e a necessidade de atividades de treinamento dos profissionais<sup>9</sup>.

Da mesma forma, um estudo transversal publicado no *Malaysian Orthopaedic Journal* concluiu que os resultados dos testes de *Ortolani* e *Barlow* variam de acordo com a experiência e o treinamento dos examinadores, aumentando assim a sensibilidade das manobras<sup>10</sup>. Quando os testes são executados de maneira insatisfatória a sensibilidade diminui e as chances de falso negativo ou a baixa detecção aumentam<sup>10</sup>.

Por conta disso foi recomendado que a ultrassonografia fosse realizada em todos os bebês com alto risco de DDQ, como apresentação pélvica ou história familiar, mas mostrou-se uma medida de custo elevado e disponibilidade limitada<sup>10</sup>.

Em crianças que já iniciaram a marcha o diagnóstico de displasia do desenvolvimento do quadril fica mais fácil, pois as alterações anatômicas secundárias são visíveis ao exame físico e geralmente são levadas ao consultório com atraso da deambulação e claudicação indolor<sup>11</sup>. O encurtamento do membro acometido é claro em casos unilaterais, o que faz com que a criança ande na ponta do pé, há limitação da abdução da coxa, geralmente em 30° a 40°, com tensão dos adutores e leve contratura em flexão do quadril<sup>11</sup>. A marcha "anserina" e a hiperlordose lombar ("marcha de pato") ocorrem em casos bilaterais. O sinal de *Trendelenburg* é positivo quando ao se apoiar no membro acometido o tronco da criança pende para o mesmo lado e a pelve se volta para o lado oposto<sup>5,7,11</sup>. Além desses, pode ser observado o sinal de *Galeazzi*, que é a percepção de diferença de altura entre os joelhos flexionados em uma criança em decúbito dorsal<sup>3</sup>.

Figura 2: Fotografia ilustrativa do sinal de *Galeazzi*



Fonte: Guarniero R<sup>3</sup>, 2010.

Os métodos de imagem são de fundamental importância para o diagnóstico correto de DDQ e a identificação do tipo de displasia<sup>5</sup>. A ultrassonografia é a principal ferramenta para o diagnóstico precoce, sendo de grande valia nos primeiros meses de vida com a visualização da cartilagem constatando o encaixe da cabeça femoral anormal dentro do acetábulo<sup>12</sup>. A ultrassonografia deve ser indicada em condições específicas **(Quadro 4)**.



Quadro 4: Indicações de Ultrassonografia

Manobras de <i>Ortolani</i> e/ou <i>Barlow</i> positivas, para diferenciar o tipo de displasia e guiar o tratamento;
Pacientes com histórico familiar de DDQ ou que apresente um dos fatores de risco importantes (apresentação pélvica, pé torto congênito, torcicolo congênito);
Pacientes com histórico familiar de DDQ ou que apresente um dos fatores de risco importantes (apresentação pélvica, pé torto congênito, torcicolo congênito);
Pacientes com suspeita clínica examinados de forma tardia e que possivelmente apresentam testes de manipulação negativos apesar da luxação.
Limitação da abdução do quadril após 8 semanas de vida

Fonte: Brasil<sup>8</sup>, 2012. Kural B<sup>6</sup>, 2019.

A ultrassonografia é capaz de verificar alterações discretas, em crianças com exame físico normal, o que pode evidenciar variações sem pertinência clínica<sup>7</sup>. Por esse motivo, caso o exame seja utilizado como exame de rastreio, o custo ao serviço de saúde seria muito alto e aumentaria o índice de tratamentos desnecessários<sup>10</sup>. Além disso, o acompanhamento de crianças que já iniciaram o tratamento também pode ser feito através da USG, pois a precisão do exame possibilita a visualização da real posição anatômica da articulação<sup>5</sup>.

Os recém-nascidos apresentam maior parte articular composta por tecido cartilaginoso, a radiografia simples de pelve é usada como método diagnóstico em casos reservados, sendo indicadas apenas após os quatro meses de vida da criança, quando as epífises proximais do fêmur começam a ossificar<sup>3,5</sup>. Em crianças que já iniciaram a marcha não é necessário outro exame complementar além da radiografia em AP da bacia e na "posição de rã", sendo esta capaz de revelar a luxação ou subluxação<sup>11</sup>.

Figura 3: Radiografia em AP com luxação do quadril à E



Fonte: Santili C<sup>11</sup>, 2009.

Figura 4: Radiografia na “posição de rã”



Fonte: Santili C<sup>11</sup>, 2009.

Para o controle terapêutico dos pacientes que estão sendo submetidos a redução incruenta com aparelho gessado o melhor exame de imagem é a tomografia computadorizada, pois é capaz de determinar a posição exata da redução<sup>3</sup>. Ainda que seja adequada para controle da redução não é ideal para detectar osteonecrose secundária a displasia ou para o diagnóstico tardio de DDQ<sup>5</sup>.

A ressonância magnética é um exame excelente para visualização de tecido cartilaginoso e partes moles, mas como possui alto custo e para a população pediátrica necessita de anestesia para a execução, é pouco usada no diagnóstico e acompanhamento de displasia do quadril<sup>5</sup>. Da mesma forma a artrografia só é feita em pacientes que estiverem sendo submetidos a redução incruenta e já necessitam de anestesia. Esse exame permite a visualização de fatores que atrapalham a redução e a adequada centralização da cabeça do fêmur no acetábulo<sup>5</sup>.

De maneira geral, a abordagem do paciente com displasia do quadril deve buscar a recuperação da anatomia do quadril o mais próximo do fisiológico, com o intuito de prevenir prejuízos na vida adulta<sup>5</sup>.

Se o paciente com DDQ não for tratado o desfecho da doença está associado ao aumento da morbidade ao longo do tempo, podendo levar a grave incapacidade e redução da qualidade de vida quando adulto<sup>12</sup>. O diagnóstico precoce é ferramenta fundamental para o sucesso do tratamento não cirúrgico permitindo que essa não seja a única opção terapêutica e garantindo o melhor resultado funcional possível<sup>7,12,13</sup>.

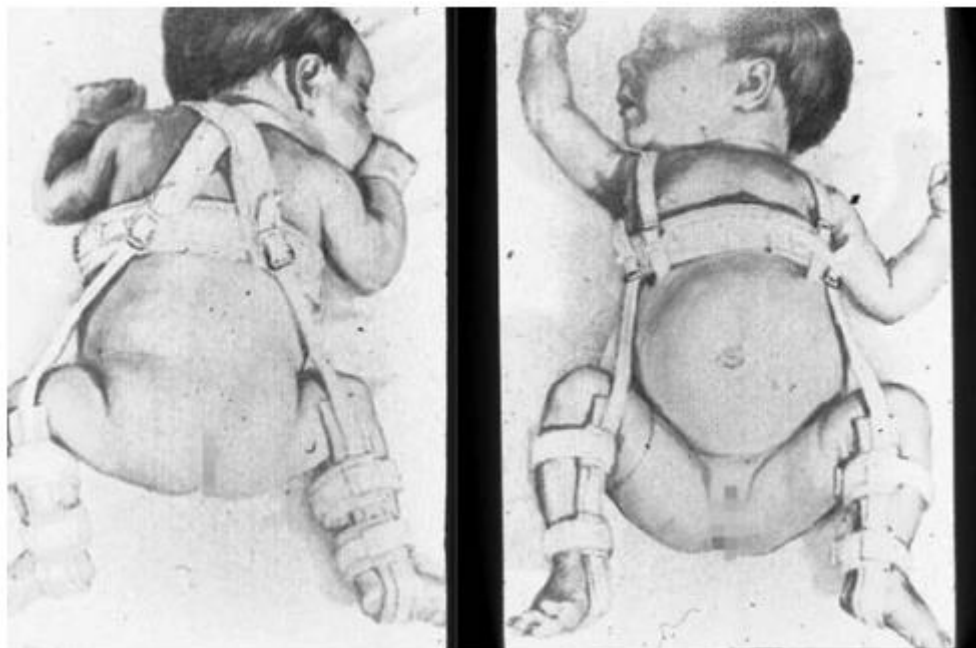
Sem tratamento o recém-nascido pode evoluir de três formas diferentes. Primeiramente, se for um caso leve pode regredir de maneira espontânea e se desenvolver um quadril normal<sup>8</sup>. Em situações mais importantes não ocorre regressão e

a articulação coxofemoral fica desencaixada, o que pode ser assintomático por um tempo, mas que evolui com limitação motora e dor em adultos jovens<sup>8</sup>. Outra condição é a persistência da luxação com progressivo afastamento do fêmur do acetábulo conforme o crescimento da criança, causando desencaixe total do quadril<sup>8</sup>.

A estratégia que será usada no tratamento é diretamente proporcional a idade de identificação da doença<sup>3,14</sup>. Independente disso o objetivo é a tentativa de manter a cabeça femoral dentro do acetábulo, com uma redução concêntrica, induzindo o desenvolvimento acetabular<sup>13</sup>. Todo o tratamento dura em média dois a três meses e nesse período o acetábulo assume conformação profunda e esférica por conta da pressão gerada pela cabeça do fêmur, agindo como molde<sup>8</sup>. A redução precoce acarreta um desenvolvimento normal da articulação e interrompe a evolução da doença, preserva a anatomia do quadril e assegura maior índice de sucesso terapêutico<sup>4</sup>.

Idealmente o tratamento deve começar antes da alta hospitalar, e o princípio da redução está na utilização de uma órtese para manter o quadril em abdução, rotação externa e flexão, encaixando a cabeça femoral no acetábulo<sup>8</sup>. Caso isso não seja possível, a utilização de várias fraldas deve ser evitada, pois não é capaz de manter a redução<sup>8</sup>.

Tratamento até três meses de vida: neste caso o suspensório de *Pavilik*, com tiras ajustáveis, é a órtese de escolha, mantendo a coxa reduzida, flexionada e em abdução, estimulando o remodelamento do acetábulo, a fim de minimizar os riscos de uma redução cruenta futuramente<sup>3</sup>. Se indicado e aplicado corretamente os resultados são satisfatórios em até 95% dos casos<sup>5</sup>. É fundamental que o acompanhamento com a órtese seja feito semanalmente no ambulatório e caso a redução não seja atingida com duas a três semanas de uso do aparelho essa conduta deve ser suspensa e está indicada a tração com redução incruenta o quadril<sup>3</sup>. A utilização indiscriminada do *Pavilik*, sem garantir que o quadril esteja realmente reduzido, pode gerar alterações anatômicas secundárias, conhecidas como "doença do aparelho de *Pavilik*"<sup>5</sup>. As maiores complicações incluem a necrose avascular da cabeça do fêmur e a paralisia do nervo femoral, que se resolve com a retirada do suspensório<sup>4</sup>.

Figura 5: Fotografia ilustrativa do suspensório de *Pavlik*

Fonte: Guarniero R<sup>3</sup>, 2010.

Um estudo de coorte realizado pela associação espanhola de pediatria avaliou as crianças que iniciaram tratamento de displasia do quadril antes de um ano de vida e a idade de seus marcos do desenvolvimento, como se sentar sem apoio, engatinhar e andar, sendo comparados com um grupo controle de crianças saudáveis. A média de idade de início do uso do aparelho foi de 2,8 meses, com duração de tratamento de aproximadamente 4,8 meses. A análise evidenciou que a média de idade para sentar e engatinhar eram semelhantes entre os grupos e o início da marcha diferente. O uso da órtese por um longo período do primeiro ano de vida parece atrasar em um mês a deambulação da criança, o que não causa grandes impactos em seu crescimento. Dessa forma, fica evidente a vantagem de iniciar o tratamento precocemente<sup>15</sup>.

Tratamento de três meses à idade da marcha: apenas 50% dos pacientes apresentam bons resultados<sup>5</sup>. O aparelho de *Pavlik* pode ser usado até os seis meses de vida, optando-se pela redução dinâmica, com evolução progressiva para a posição de flexão. Nesse caso a manipulação dos membros deve ser feita somente sob narcose, podendo evoluir com tenotomia dos adutores e troca para aparelho gessado para maior grau de flexão<sup>5</sup>. O tratamento com aparelho gessado após redução incruenta em maiores de seis meses é feito com o quadril em maior flexão, entre 90°-120°, e abdução entre 50°-70°, denominada posição humana<sup>5</sup>. A conduta deve ser mantida por dois meses,

verificada a redução e depois colocada uma nova órtese em abdução por mais dois a três meses<sup>3</sup>. Todo processo de manipulação do aparelho gessado deve ser feito sob anestesia geral<sup>5</sup>.

Para os pacientes que não obtiveram bons resultados com redução incruenta a opção é a cirurgia (**Quadro 5**).

Quadro 5: Indicações de redução incruenta

A cabeça femoral continua acima da cartilagem trirradiada na radiografia;
Mesmo após tenotomia o arco de redução/luxação é maior que 25°;
A cabeça do fêmur não entra o acetábulo;
Após quatro semanas de tratamento a cabeça do fêmur continua lateralizada;
Tentativa anterior de redução sem sucesso.

Fonte: Guarniero R<sup>3</sup>, 2010.

Tratamento após a idade da marcha: a partir dessa idade já começa a se desenvolver um processo degenerativo importante da articulação<sup>4</sup>. A chance de insucesso com a abordagem fechada e aparelho gessado é grande, mas ainda sim é uma opção de redução. Independente da escolha da redução, incruenta ou cruenta, acredita-se que seja vantajosa a tração prévia, a fim de promover relaxamento muscular, tornando o processo mais fácil. A tração é feita com a criança "ancorada" no leito, com aparelho gessado pelvipodálico, por duas semanas<sup>5</sup>. Após esse período a criança é submetida a redução incruenta no centro cirúrgico, e caso obtenha sucesso o procedimento é o mesmo que o utilizado em pacientes entre seis meses e um ano. Caso não seja possível essa abordagem, o tratamento aberto deve ser realizado imediatamente<sup>5</sup>. Os princípios básicos da redução cirúrgica incluem a tenotomia dos adutores e do iliopsoas, capsulotomia, excisão do ligamento redondo e do pulvinar, secção do ligamento transverso do acetábulo e capsulorrafia<sup>14</sup>. A associação da capsulorrafia com a correção do acetábulo e do fêmur estabiliza a redução e minimiza o risco de displasia residual. Essa medida parece ser uma importante conduta em tratamento tardio, aumentando o contato da cabeça do fêmur com o acetábulo independente da idade<sup>13</sup>.

Em crianças com mais de três anos o tratamento é um verdadeiro desafio, pois as alterações anatômicas secundárias a displasia sejam elas articulares ou da musculatura são muito acentuadas<sup>14</sup>. O encurtamento femoral para permitir a redução

cruenta e a osteotomia pélvica são as condutas que apresentam melhor resultado nesse grupo de pacientes<sup>5</sup>. A tentativa de redução deve ser feita apenas até quatro ou cinco anos, após essa idade somente as cirurgias de salvamento podem ser realizadas, como osteotomias pélvicas ou artroplastias totais do quadril<sup>3</sup>. As próteses modulares podem ser uma alternativa para tratamento de pacientes com mais de dez anos, com deformidade femoral ou alterações teciduais e de biomecânica por ser mais flexível e quando associada a osteotomia subtrocantérica possibilita maior estabilidade. Porém, essa abordagem é suscetível a luxação no pós-operatório, fraturas periprótese, paralisia de nervo e claudicação residual<sup>1,14</sup>.

As complicações de DDQ são comuns, e em geral causadas por um manejo inadequado, falha na redução ou falta da osteotomia para correção da insuficiência acetabular no momento apropriado<sup>5</sup>. A osteonecrose é a mais temida complicação e pode ocorrer tanto em tratamento incruento como no cruento<sup>5,14</sup>.

## CONCLUSÃO

As manobras de *Ortolani* e *Barlow*, quando corretamente executadas, são ferramentas importantes para detecção da instabilidade do quadril nos primeiros dias de vida da criança. A continuidade do exame em consultas de puericultura pode identificar casos que se manifestam mais tardiamente, possibilitando o tratamento antes da idade da marcha. O treinamento de profissionais para triagem do paciente parece ser uma maneira simples para aumentar a identificação da doença.

O tratamento precoce é a peça-chave para redução adequada do quadril e mudança do curso da doença, sendo possível a partir dele o remodelamento acetabular e desenvolvimento da marcha sem atraso significativo e claudicação na infância. As alterações anatômicas secundárias a displasia são o principal complicador do tratamento tardio, apresentando dificuldades de redução até mesmo após seis meses de idade. Em crianças que já iniciaram a marcha as chances de redução sem impactos motores é muito pequena e depende de obrigatoriamente de abordagem cirúrgica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheng YP et al. Modular prosthesis fracture in a patient with developmental dysplasia of the hip: a case report and literature review. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1)1-6.
2. Cruz MAF, Volpon JB. Avaliação ortopédica e ultrassonográfica da estabilidade dos quadris de recém-nascidos encaminhados por pediatras, com suspeita de



- Displasia Típica do Desenvolvimento. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 2019;46(6).
3. Guarniero R. Displasia do desenvolvimento do quadril: atualização. Revista Brasileira de Ortopedia. 2010;45(2), 116-121.
  4. Ficagna EJ, Cavalli LO, Nogueira RM. Perfil dos pacientes diagnosticados com displasia com desenvolvimento do quadril em um serviço público da cidade de Cascavel- Paraná: Análise dos fatores de risco. Revista Thêmpara et Scientia. 2020;10(1E), 55-68.
  5. Schott PCDM. Displasia do desenvolvimento do quadril e luxação displásica do quadril. Rev. bras. Ortop. 2000;1-6.
  6. Kural B, Devocioğlu Karapınar E, Yılmazbaş P, Eren T, Gökçay G. Risk factor assessment and a ten-year experience of DDH screening in a well-child population. BioMed research international. 2019.
  7. Lobo FA. Detecção precoce de displasia de desenvolvimento da anca-Revisão baseada na evidência. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 2006;22(2), 175-88.
  8. Brasil. Problemas Ortopédicos In: Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Guia para Profissionais de Saúde. Ministério da Saúde. 2012;(3)
  9. El-Shazly M et al. Reliability of the Barlow and Ortolani tests for neonatal hip instability. Journal of medical screening. 1994;1(3), 165-168.
  10. Sulaiman AR, Yusof Z, Munajat I, Lee NAA, Zaki N. Developmental dysplasia of hip screening using Ortolani and Barlow testing on breech delivered neonates. Malaysian orthopaedic journal, 2011;5(3), 13.
  11. Santili C et al. Claudicação na criança. Revista Brasileira de Ortopedia. 2009;44(4),290-8.
  12. Treiber M, Korpar B, Sirše M, Merc M. Early neonatal universal ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip: a single institution observational study. International Orthopaedics. 2021;45(4), 991-995.
  13. Zargarbashi R, Bozorgmanesh M, Panjavi B, Vosoughi F. The path to minimizing instability in developmental dysplasia of the hip: is Capsulorrhaphy a necessity or a futile habit?. BMC Musculoskeletal Disorders. 2021;22(1), 1-7.
  14. Ahmad S et al. Capsular arthroplasty for neglected developmental dysplasia of hip. Journal of Orthopaedic Surgery. 2018;26(2), 2309499018777888.
  15. Masquijo JJ, Campos L, Torres-Gómez A, Allende V. Desenvolvimento locomotor em pacientes com displasia do desenvolvimento do quadril e pé torto congênito que receberam tratamento ortopédico antes de um ano de vida. Estudo prospectivo comparativo. Em Annals of Pediatrics, Elsevier Doyma. 2013;79(4)236-40



# TRATAMENTO PARA MENINGOENCEFALITES COM ABSCESSOS NO TCE

## TREATMENTS FOR MENINGOENCEPHALITES WITH ABSCESSSES IN TBI

---

*Lucas A. Lebrão<sup>1</sup>; Andréia de S. S. Moreira<sup>2</sup>*

---

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

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

### RESUMO

**Introdução:** O presente trabalho apresenta novos tratamentos para meningoencefalites com abscessos após traumatismo cranioencefálico, além do diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes. **Objetivo:** realizar revisão da literatura, a fim de definir a importância da drenagem neurocirúrgica, no tratamento de infecções meningoencefálicas, decorrentes de traumatismo cranioencefálico. **Método:** foi feita uma busca ativa por artigos, nas principais fontes de pesquisa, tais como: PubMed, Scielo, Lilacs. Os descritores utilizados foram: meningite, encefalite e abscesso. Foram utilizados 15 artigos sobre a temática. **Resultados:** foram encontradas novas formas de tratamento para a patologia como o uso da Tansinona IIA para atenuar o edema cerebral após o TCE; o uso da fosfomicina como antibiótico promissor para as meningoencefalites; e otimização do tratamento. **Conclusões:** as meningoencefalites com abscessos após o TCE são importantes causas de morbimortalidade e existem novas formas de diagnóstico e tratamentos; auxiliando o prognóstico desses pacientes com a atenuação das seqüelas e eventualmente a cura total.

**Descritores:** meningoencefalites com abscessos, encefalite e abscesso.

### ABSTRACT

**Introduction:** The present work presents new treatments for meningoencephalitis with abscesses after traumatic brain injury, in addition to the diagnosis, treatment and prognosis of patients. **Objective:** to review the literature in order to define the importance of neurosurgical drainage in the treatment of meningoencephalic infections resulting from traumatic brain injury. **Method:** an active search was made for articles, in the main research sources, such as: PubMed, Scielo, Lilacs. The descriptors used were: meningitis, encephalitis and abscess. 15 articles on the subject were used. **Results:** new forms of treatment for the pathology were found, such as the use of Tansinone IIA to alleviate cerebral edema after TBI; the use of fosfomycin as a promising

antibiotic for meningoenkephalitis; and optimization of treatment. **Conclusions:** menkeophalitis with abscesses after TBI are important causes of morbidity and mortality and there are new forms of diagnosis and treatments, helping the prognosis of these patients with attenuation of sequelae and eventually total cure.

**Keywords:** meningoenkephalitis with abscesses, enkephalitis and abscess.

## INTRODUÇÃO

O empiema epidural é o acúmulo de pus entre a dura-mater e o crânio. O empiema subdural é uma coleção de pus entra a dura-máter e a aracnóide subjacente. O diagnóstico da menkeofalite, precursora do abscesso, demandará uma forte suspeita diagnóstica no paciente hospitalizado, bem como da realização de exames laboratoriais e de imageamento. Um sinal corriqueiro é a rinorréia ipsilateral ao lado acometido, mas a mesma pode também ser contralateral. Caso haja uma obstrução do lado lesionado por um fragmento ósseo, pneumatocele ou desvio da linha média, pode-se induzir a rinorréia por elevação do pescoço, gerando “o sinal do reservatório”.<sup>1</sup>

Os sintomas do abscesso epidural incluem a febre, cefaleia, vômitos e, às vezes, letargia, déficits neurológicos focais, convulsões e/ou coma. Os sintomas do empiema subdural incluem febre, vômitos, consciência prejudicada e rápido surgimento de sinais neurológicos sugerindo o envolvimento generalizado de um dos hemisférios cerebrais. Deve ser colhido material do líquido céfalo raquidiano (LCR) para a realização da cultura antimicrobiana ou da Reação da Cadeia de Polimerase em Tempo Real (PCR-RT) no mesmo. A cultura do LCR, que representa o padrão-ouro para o diagnóstico, leva dias para que se possam obter resultados confiáveis, sendo a PCR mais rápida e eficaz, mas a mesma é mais onerosa.<sup>2</sup> O diagnóstico é feito também por Ressonância Nuclear Magnética (RNM) com ou sem o contraste ou, se não for possível, com a Tomografia Computadorizada (TC) com ou sem o contraste. O tratamento é realizado com drenagem cirúrgica e com antibióticos. A RNM é o procedimento prioritário, pois a mesma é mais sensível que a TC e oferece vantagens significativas na rápida detecção da cerebrite, demonstrando mais especificamente a disseminação inflamatória para os ventrículos e o espaço subaracnóideo, bem como, a detecção precoce das lesões satélites.<sup>1</sup>

O Traumatismo Cranioencefálico (TCE) especialmente, as fraturas da base do crânio, estão vinculadas a um agravamento da perda do LCR. A perda do LCR é um sinal preocupante, pois dependerá da comunicação direta entre o espaço subaracnóideo e o ambiente exterior para surgir, portanto, propicia a colonização de agentes

microbianos (por exemplo a flora típica da mucosa nasofaríngea), que assim serão responsáveis pelas meningites e outras infecções intracranianas. O vazamento do LCR pode aparecer como rinorreia ou, menos frequentemente, como otorreia, ambas podendo ocorrer logo após o trauma ou depois do mesmo, ou mesmo vir a apresentar-se como secreções intermitentes e de baixo volume, o que torna difícil a sua detecção.<sup>1</sup> No caso de lesões cerebrais penetrantes, outros agentes etiológicos geralmente presentes na pele, como *S. aureus*, estafilococos coagulase-negativos (especialmente *S. epidermidis*) e bacilos gram-negativos facultativos e aeróbios, poderão estar envolvidos na etiologia da meningite.<sup>1</sup>

No que tange às características clínicas, a meningite pós-traumática não difere da meningite adquirida na comunidade; no entanto, o comprometimento da consciência tenderá a estar agravada e o quadro clínico poderá ser ocultado pela presença de outras lesões cerebrais (por exemplo, sangramento intracraniano, edema cerebral) ou outras condições vinculadas, o que tornará o diagnóstico precoce da meningite mais complicado. No TCE grave (definido como escore da Escala de Coma de Glasgow <8), a anestesia geral e a ventilação mecânica assistida são fundamentais para o manejo clínico do paciente (e a neuroproteção do mesmo), o que atrapalha a avaliação oportuna de variações no estado mental e nas funções vitais. Além disso, certos fármacos (por exemplo, opioides, bloqueadores neuromusculares) podem modificar o diâmetro e a reatividade da pupila ou o tônus muscular, às vezes mascarando condições neurológicas imediatas. Nesta situação, pode ser complicado atribuir febre especificamente a infecções intracranianas ou a outra infecção, considerando o surgimento de hipertermia central em pacientes com lesão cerebral grave. As meningoencefalites com abscessos após o TCE mostram pior prognóstico do que uma meningoencefalite com abscessos sem TCE, demandando maior atenção da equipe.<sup>1</sup>

## **OBJETIVOS**

O objetivo principal do estudo foi buscar novos tratamentos para as meningoencefalites com Abscessos após o Traumatismo Cranioencefálico (TCE), sendo os principais a drenagem neurocirúrgica e a otimização dos antibióticos para a mesma. Tem-se como objetivo secundário a busca por um fármaco que atenuo o edema ocorrido após o TCE e que contribua sobremaneira para a redução da sua morbimortalidade resultante ao evento.

## MÉTODOS

Foi realizada busca ativa por artigos, nas principais fontes de pesquisa, tais como: PubMed, Scielo, Lilacs, a fim de configurar a revisão não sistemática da literatura. Foram utilizados os seguintes descritores: meningoencefalites com abscessos; encefalite e abscesso. Foram selecionados 15 artigos. Sendo utilizados artigos dos anos de 2009 até 2020.

## DISCUSSÃO

Abscessos cerebrais são mais prevalentes em homens do que em mulheres por causas desconhecidas. A distribuição de idade mais prevalente é a terceira e quarta décadas de vida, com 25% ocorrendo em pacientes com menos de 15 anos. Os fatores mais comumente identificados em abscesso cerebral são a disseminação direta das infecções locais, disseminação hematogênica de uma fonte distante / extracraniana, como a endocardite, infecção urinária ou pulmonar, trauma e complicações neurocirúrgicas. A etiologia mais frequente é a bacteriana, sendo as etiologias fúngicas ou parasitárias menos comuns. Até 30% dos abscessos cerebrais são do tipo criptogênicos. Abscessos piogênicos são atípicos, com aproximadamente 2.500 casos ocorrendo anualmente nos Estados Unidos. Nas últimas 3 décadas, a mortalidade por abscessos cerebrais caiu de 30%-40% para 5%-20%, com taxas maiores em países em desenvolvimento. <sup>2</sup>

Com uma melhor percepção da anatomia cirúrgica do crânio, o surgimento da tomografia computadorizada, da biópsia cerebral estereotáxica, de técnicas de aspiração e da introdução da antibioticoterapia, o diagnóstico de certeza se tornou mais precoce e os prognósticos dos abscessos cerebrais pós-craniotomias melhoraram. O surgimento de bactérias no cérebro após um TCE penetrante é um fato típico, porém, a probabilidade de ocorrer abscessos cerebrais após tais lesões é deveras reduzida. A mortalidade mantém-se elevada entre os pacientes com sintomas de curta duração, com alterações graves do estado mental, rápida deterioração neurológica e imunocromprometimento. Fatores como o tamanho e o número dos abscessos podem influenciar no prognóstico, mas principalmente para o estado neurológico inicial. A proximidade entre o neurocirurgião e o infectologista torna-se cada vez mais importante na conduta correta e ágil para a gestão dos abscessos cerebrais. A drenagem/excisão cirúrgica e o tratamento antimicrobiano continuam a ser os pilares do tratamento adequado desta condição. <sup>3</sup>

Pneumocefalia após a realização de uma cirurgia intracraniana ou como

consequência de qualquer infecção erodida ou neoplasia é um fator típico. Outras causas da pneumocefalia são lesão por projétil de arma de fogo (PAF), osteoma do seio frontal, drenagem intraventricular, cura espontânea de hematoma intracerebral por drenagem para o ouvido médio, etc. O ar no parênquima cerebral após as lesões cranianas que envolvem a fratura dos seios da face, também poderão ser devidas à lacerações corticais após o choque de fragmentos das fraturas dos seios da face no parênquima cerebral e dissecação do ar no parênquima e coleta dos mesmos em uma cavidade. Imediatamente após o trauma, o local da fístula do LCR é bloqueado devido ao edema no estágio agudo; portanto, a apresentação com rinorreia do LCR é tardia em um caso de traumatismo cranioencefálico. <sup>4</sup>

As infecções agudas do SNC se enquadram em três formas - meningite, encefalite e abscessos - e assim ocorrem pela disseminação dos respectivos microorganismos pelo sangue. As infecções bacterianas dos seios paranasais e otomastoides produzirão recorrentes flebotromboses das veias corticais (cerebrais) de drenagens adjacentes. Esse processo trombótico poderá espalhar-se para os seios durais regionais. A flebotrombose torna-se tromboflebite, fazendo uma via direta de passagem do seio infectado para os espaços extra-axiais para o lado, ou para o cérebro, ao longo das vias de drenagem venosa cortical. A percepção do acometimento venoso é de fundamental importância, uma vez que a obstrução venosa acaba por produzir edema cerebral intra-axial obscurecendo a fonte de infecção extra-axial e assim, contribui para interpretações equivocadas nas análises das imagens encefálicas e da coluna vertebral.

5

Os agentes microbianos podem atingir as meninges e os espaços contíguos por diferentes mecanismos, sendo o mais frequente por disseminação hematogênica de um reservatório infeccioso distante ou após a penetração na mucosa da pele. Essa rota de invasão do SNC implica um intrincado mecanismo, que inclui as seguintes etapas: (1) adesão do microorganismo às superfícies mucosas; (2) entrada, sobrevivência e multiplicação na corrente sanguínea (bacteremia); e (3) o rompimento da barreira hematoencefálica (BHE). Os principais sítios de entrada das bactérias (transcelular ou paracelular) são provavelmente as vênulas e veias pós-capilares, que se supõem serem mais permeáveis do que os vasos arteriais. Quando os microorganismos começam a morrer (seja por deficiência nutricional ou pela ação medicamentosa), seus subprodutos tenderão a se acumular no LCR, contribuindo assim para o início da cascata

inflamatória.<sup>1</sup>

Explicando como ocorre o dano encefálico após o TCE. Em certas situações o Líquido Céfalorraquidiano (LCR) é o componente primário a se deslocar para o espaço subaracnóideo espinal (ESE), prosseguindo do sangue para os seios venosos, assim o sangue permanece incompressível. A pressão Intracraniana (PIC) permanecerá relativamente constante desde que, não se reduzam as reservas de LCR e sangue. A elastância é determinada pelo aumento da PIC pelo compartimento de volume, e a complacência é definida pelo inverso da elastância, sendo definida pelo volume necessário para elevar uma unidade de PIC, medida pela comparação entre os diversos volumes necessários para elevar em uma unidade. Define-se pois uma fase de reduzida elastância e elevada complacência, enquanto houver deslocamentos de volumes intracranianos, e uma fase de elevada elastância e reduzida complacência quando se esgotam tais reservas, Curva de Langfitt de pressão x volume intracraniano. No TCE, a presença de hematomas, contusões, edema, acúmulo de LCR na elevação do volume intravascular, que supera a capacidade de adaptação intracraniana, e desta forma eleva-se a PIC.<sup>6</sup>

As infecções microbianas podem desencadear as respostas imunes associadas ao SNC e causar distúrbios neurodegenerativos e do neurodesenvolvimento. É sabido que existe uma relação complicada entre a microbiota normal do hospedeiro e o SNC. A maior porção da nossa compreensão dos efeitos do microbioma na homeostase ou dos distúrbios do SNC são obtidos do eixo microbioma-intestino-cérebro. Todavia, o microbioma de outros nichos do corpo também pode ser capaz de desregular o SNC e provocar distúrbios neuroinflamatórios. Portanto, parece fundamental determinar o efeito do microbioma não intestinal na homeostasia do SNC e no tráfego de constituintes imunes. É prático para neutralizar a gravidade da inflamação do SNC o uso da antibióticoterapia para as infecções ou a erradicação de células efetoras estimuladoras da inflamação. A BHE atua como um mediador essencial das interações SNC-microbioma. Desta forma, cabe decifrar os mecanismos pelos quais a BHE está envolvida na patogênese da neuroinflamação do SNC parece ser muito importante. Portanto, é fundamental estudar mais aprofundadamente a íntima relação do microbioma normal do hospedeiro e do SNC.<sup>7</sup>

O TCE é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. As complicações do TCE estão frequentemente vinculadas à excitotoxicidade, inflamação,



disfunção metabólica, estresse oxidativo, necrose celular e apoptose. Além disso, suas complicações estão vinculadas à liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), formação do edema, rompimento da barreira hematoencefálica (BHE), liberação de aminoácidos excitatórios e reação inflamatória aguda. A origem do edema cerebral é o sinal mais importante do TCE. O edema do tecido cerebral colabora para a elevação do volume cerebral e da pressão intracraniana (PIC) agravando a circulação e a oxigenação cerebrais, piorando assim as lesões isquêmicas. A AQP4 é a principal transportadora de água no cérebro, sendo vinculada a formação do edema no TCE. Análises predecessoras demonstraram que a AQP4 regula a homeostase da água na BHE e é vinculada a formação do edema vasogênico, migração astrocitária e a excitabilidade neuronal vinculada ao TCE. Desta forma vindo a gerar o estresse oxidativo, pelas Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), sendo a NADPH oxidase a principal fonte das EROs no tecido cerebral. O seu excesso de ativação é um importante fator responsável pelo aumento do estresse oxidativo, que é vinculado à ocorrência e ao surgimento de várias doenças.<sup>8</sup>

As espécies de *Brucella* podem impactar o sistema nervoso por meio de reações alérgicas, uma resposta imune ou apoptose. A meningite é uma consequência comum da neurobrucelose. Outras complicações neurológicas incluem meningoencefalite, mielite-radiculoneurite, abscesso cerebral e abscesso epidural; SDE é raro. Abscessos cerebrais devido à brucelose em vários locais são entidades bem conhecidas. SDE pode se desenvolver após otite média, sinusite, mastoidite, meningite, trauma e após craniotomia. Poucos casos relatados foram associados a traumatismo craniano leve. Patógenos comuns de SDE são *Streptococcus pneumoniae* e meningococci. A infecção por *S. aureus* pode comumente ocorrer pós-traumaticamente SDE se desenvolve como uma complicação da meningite bacteriana, resultando em morbidade e mortalidade significativas, apesar dos avanços recentes em neuroimagem, técnicas cirúrgicas e terapia antibiótica.<sup>9</sup>

No entanto, nem todos os microrganismos poderão gerar à meningite; de fato, bactérias encapsuladas (como *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*) são resistentes à opsonização e a fagocitose, o que ajuda as mesmas, no processo de “fuga” e a sobreviverem na corrente sanguínea e no LCR, colaborando no surgimento da meningite. Portanto, para resistirem às defesas do hospedeiro, a bactéria poderá alterar-se naturalmente durante o período da infecção, ficando mais virulenta e resistente à



terapia e vindo a causar a cerebrite/ encefalite, que são precursoras do abscessos <sup>1</sup>

A cerebrite é uma inflamação aguda do parênquima cerebral vinculada ao aumento da permeabilidade da vascularização local sem gerar novos vasos e assim, evoluir para um abscesso piogênico local. A origem de um abscesso cerebral fará com que ocorra uma liquefação focal dentro do parênquima cerebral e assim, os abscessos irão formar-se nas junções entre as substâncias branca e cinzenta sendo que esses locais são acometidos por micro infartos teciduais, o que acarreta a origem das causas inflamatórias e de um relevante edema cerebral. O abscesso é constituído por uma coleção piogênica no parênquima cerebral, resultante de uma invasão direta ou hematogênica de agentes etiológicos. Segundo Vialogo et al, (2001), existem 4 fases evolutivas dos abscessos cerebrais, e eles são descritos como:

- 1) Cerebrite, que ocorre entre o 1º e o 3º dia,
- 2) Cerebrite tardia entre o 4º e o 9º dia,
- 3) Encapsulamento precoce entre o 10º e o 13º dia,
- 4) Encapsulamento total com foco necrótico do 14º em diante.

O edema cerebral é gerado pelo aumento do líquido intra e extracelular e poderá ocorrer em todo o tecido cerebral, ou em uma região circunferenciada, dependendo do tempo da infecção e da etiologia. Segundo (Bogliolo, 2011) a hipertensão intracraniana poderá determinar e vir a causar herniações do tecido cerebral com o deslocamento craniocaudal do tronco encefálico, provocado por lesões expansivas supratentoriais, tal condição clínica poderá resultar em compressão arterial com consequentes infartos territoriais que estão localizados anatomicamente em várias regiões do encéfalo. <sup>10</sup>

O exame do LCR é o padrão ouro para o diagnóstico da meningite infecciosa, cuja etiologia poderá ser atingidas somente pela cultura do LCR. A leitura do LCR demanda coleta de amostra por punção lombar, um procedimento e invasividade mínima e rapidamente utilizável. Quando o LCR não puder ser colhido (por exemplo, devido ao elevado risco de hipertensão intracraniana ou por complicações na realização da punção lombar vinculada à anatomia da coluna, cirurgia prévia na coluna, hemorragia intracraniana, fraturas de crânio ou coluna vertebral com luxações ósseas ou edema cerebral, sobrepeso/obesidade), marcadores séricos substitutos apoiarão a suspeita clínica de meningite nestes casos. Nesta situação, foi avaliada a proteína C reativa (PCR) recentemente, e mais ainda, a procalcitonina (PCT). As informações laboratoriais são de valia limitada na propedêutica diagnóstica. Leucocitose e aumento da velocidade

de hemossedimentação (VHS) são típicos, mas a ausência dessas alterações laboratoriais não excluirá o diagnóstico de meningoencefalite. Uma pequena porção de pacientes apresentará leucopenia. <sup>1</sup> Podendo ser feita a coloração de Gram no LCR, sendo útil no caso de culturas negativas e no direcionamento terapêutico ou a Reação de Cadeia de Polimerase em Tempo Real (PCR-RT), pode ser de grande valia em resultados duplo-negativos mas, o teste de aglutinação por látex apresenta valor limitado. <sup>1</sup>

As duas principais modalidades de neuroimagem feitas na maioria dos centros médicos são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM). As tomografias são obtidas rapidamente e com pouco preparo, portanto, são o “portal” para o Encéfalo. Achados atípicos na TC de crânio/ encéfalo levarão a realização da RNM devido ao seu elaborado enquadramento da anatomia do tecido mole e a sua capacidade versátil de registrar várias patologias, por exemplo, edema vasogênico em T2WI ou sequências de recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR), difusão restrita em imagens ponderadas por difusão (DWI), mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC) e hemorragia em gradiente eco (GRE) ou imagens ponderadas de suscetibilidade (SWI). O contraste IV é utilizado em TC e RNM para elevar a sensibilidade e especificidade da imagem. <sup>2</sup>

Os estágios iniciais da cerebrite são mostrados na TC sem contraste por hipotenuação (preto) localizado. O destacamento do contraste é variável neste estágio e, quando for presente, pode apresentar um padrão nodular ou anelar. Esse padrão mantém sem alterações ou de forma progressiva nas imagens retardadas realizadas 30 a 60 minutos após a administração em bolus do contraste. Na fase tardia da cerebrite, a TC sem contraste mostrará novamente uma área de hipotenuação (preto) porém, as imagens contrastadas demonstrarão um realce espessado em formato anelar ou nodular que se mantém em imagens atrasadas. Conforme a cápsula iniciar a sua formação, uma área arredonda ou ovalada de hipotenuação mostra-se com realce anelar que se dissipará nas varreduras tardias. Atualmente a tomografia por emissão de pósitrons (PET) é de limitada valia na diferenciação etiológica subjacente de uma massa com realce anelar, o que acabará por não eliminar a biópsia. <sup>12</sup>

Com este objetivo, várias metodologias avançadas têm sido utilizadas, como a TC de alta resolução (TCAR), que usa cortes de 1–2 mm nos planos coronal e axial para gerar imagens detalhadas das estruturas ósseas, ou cisternografia por RNM, uma técnica não invasiva em que as imagens ponderadas em T2 com supressão da gordura e reversão de imagens permite o

destacamento do LCR e do parênquima encefálico, apesar da definição óssea escassa. <sup>1</sup>

A RNM é mais sensível que a TC e fornecerá importantes detalhes sobre o tamanho, localização e estagiamento do abscesso, conjuntamente com a extensão do edema circundante e a presença ou ausência de efeito compressivo de massa, como o desvio da linha média, hidrocefalia e herniação iminente. A cronologia para a evolução do abscesso cerebral bacteriano é razoavelmente previsível e é dividido em cerebrite precoce, cerebrite tardia, abscesso precoce, abscesso maduro e, com o melhor prognóstico a resolução. Cada um desses estagiamentos ocorre em aproximadamente 4 dias, por isso, existe a regra dos 4 segundos para o abscesso cerebral intra-axial. Esta evolução do abscesso cerebral é baseada em um sistema imunológico normal e não se aplicará ao hospedeiro imunossuprimido. O sucesso do tratamento será analisado pela diminuição progressiva do diâmetro da seção transversal da cavidade do abscesso. Alterações radiológicas na parede do abscesso (isto é, espessura e aumento do contraste), edema circunjacente ao estado do conteúdo interno não são fatores confiáveis do sucesso terapêutico. <sup>3</sup> O Gd-RNM é fundamental para a detecção das complicações prejudiciais, como a isquemia cerebral, trombose sinusal, abscesso cerebral, hidrocefalia e o edema cerebral. Desta forma, deverá ser realizada imediatamente em pacientes com novas alterações neurológicas focais e convulsões, e com outros sinais de deterioração clínica. <sup>1</sup>

O diagnóstico de pneumatocele pode ser feito por raio-X simples, que pode mostrar uma cavidade de fluido de ar ou um acúmulo de ar dentro do crânio, juntamente com evidências de fraturas da base do crânio em casos pós-traumáticos. A tomografia computadorizada (TC) demonstra a localização da pneumatocele e pode mostrar nível hidroaéreo associado, efeito de massa e edema circundante, e pode haver realce da borda da cavidade após a administração de contraste. A imagem é necessária nesses casos para descartar a possibilidade de formação de gás em abscessos cerebrais. Pneumatocele aparece como uma área hipodensa na tomografia computadorizada (-900 a -1000 HU) e hipointensa na ressonância magnética em todas as sequências. A ressonância magnética sendo mais sensível do que a TC também pode demonstrar meningite, que é uma das complicações comuns do pneumocefalia. A ressonância magnética é útil para o planejamento de cirurgia e tratamento adicional, pois localiza e demonstra o defeito. <sup>4</sup>

O tratamento imediato da pneumatocele é necessário após o diagnóstico da

causa, pois ela pode levar à formação de abscesso ao adquirir infecção da fístula sinodural. [ 1] Abscesso cerebral contendo gás pode resultar da fermentação de glicose por organismos formadores de gás ou escape de ar para o crânio por meio de uma comunicação anormal entre o exterior e o crânio. Após uma cirurgia ou traumatismo craniano, o ar pode escapar para o crânio por meio de uma comunicação fistulosa anormal que também pode levar à formação de abscesso contendo gás. Pneumocefalia é comum em pacientes com fratura da base do crânio ou após cirurgia. No entanto, até onde se sabe, a incidência e os agentes patogênicos provocadores de abscesso contendo gás devido à entrada de ar no crânio após o TCE ou cirurgia nunca foram estudados. O manejo do abscesso cerebral que contém gás continua sendo uma questão controversa. A presença de gás na cavidade do abscesso tem sido considerada uma indicação para excisão cirúrgica. No caso de abscesso contendo gás após traumatismo craniano penetrante recente, é essencial remover todos os fragmentos de material estranho, fragmentos de osso e tecido necrótico. Para pacientes com história de fratura da base do crânio ou cirurgia envolvendo a base do crânio, é considerada a craniotomia para extirpar o abscesso e procurar a comunicação fistulosa potencial através do crânio para prevenir infecções recorrentes. O diagnóstico precoce, o uso apropriado de antibióticos e o tratamento cirúrgico meticuloso são as únicas maneiras de obter um desfecho favorável. <sup>4</sup>

Tendo o registro da origem da infecção, poderemos iniciar o tratamento farmacológico baseado no microrganismo incidente nesta topografia. Quanto ao tratamento preconizado, vários estudos defenderão o tratamento clínico como o mais eficaz e seguro. No entanto, com o advento da neurotecnologia, o tratamento com a antibioticoterapia irá começar no momento em que seja realizado o procedimento aspirativo do material piogênico do abscesso. Essa abordagem que vincula o procedimento cirúrgico ao farmacológico é defendida por inúmeros profissionais e a sua escolha é respaldada pela velocidade do tratamento e na descompressão do parênquima cerebral. Gerando assim a diminuição das complicações e das sequelas oriundas da hipertensão cerebral. A escolha terapêutica é baseada no local da instalação do abscesso, na profundidade, no estado infeccioso do paciente, no número de focos piogênicos e das condições clínicas do paciente, bem como do risco cirúrgico. <sup>8</sup>

A lesão encefálica após oTCE é caracterizada por duas fases, a fase inicial ou primária é definida pelo dano direto ao tecido encefálico que resultará na liberação do glutamato, na interrupção da homeostase do cálcio, iniciação do receptor N-metil-D-aspartato, elevação da

permeabilidade e da formação do edema, que é um relevante mecanismo de autoproteção para reduzir a extensão do dano imediato, após o TCE. É fundamental ressaltar que a fase inicial de resposta envolverá diversos mecanismos celulares e moleculares que serão importantes para manutenção da homeostase do tecido lesionado. Estes fatores poderão vir a causar danos as estruturas celulares, morte de células neuronais, estresse oxidativo, edema cerebral, quebra da barreira hematoencefálica (BHE) e da inflamação. Dentre os fatores mencionados, a formação de edema é considerada a principal causa das consequências do TCE, podendo comprometer o prognóstico. O acúmulo das evidências dos estudos clínicos e experimentais melhorou o conhecimento atual dos processos fisiopatológicos adjacentes ao TCE e pôde facilitar a elaboração de novos tratamentos com os efeitos de neuroproteção.<sup>8</sup>

Foi pesquisada a ação da Tansinona IIA no TCE e o seu mecanismo molecular consequente. E como foi observado que o tratamento com Tansinona IIA atenuou significativamente a produção do edema e reduziu a permeabilidade vascular, inibindo a inflamação e reduzindo a apoptose, aliviando assim os efeitos dos danos induzidos pelo TCE. É importante notar que os efeitos da Tansinona IIA são vinculados à inibição da NADPH oxidase, bem como do atenuamento da regulação positiva da AQP4 e desta forma acabam reduzindo o edema cerebral, já que ocorre um aumento crescente na expressão de AQP4, após o TCE. Desta forma, a Tansinona IIA poderia vir a reparar a BHE.<sup>8</sup>

Indo além, estudos anteriores mostraram que o TCE ativa a astrogliose reativa, que é definida pela rápida síntese do GFAP. Estudos adicionais demonstraram que o GFAP pode ser utilizado como uma ferramenta de prognóstico após o TCE agravado. Com base nessas pesquisas anteriores, a hipótese de que o GFAP estaria vinculado na previsão da gravidade do TCE. O TCE elevou significativamente o GFAP. A supra regulação de GFAP foi reduzida pelo tratamento com a Tansinona IIA.<sup>8</sup>

A Fosfomicina pode ser usado nas Meningoencefalites e a sua forma de atuação ocorre pela inibição irreversível de uma fase inicial da elaboração da parede celular bacteriana. Ela atua inibindo a primeira fase enzimática da elaboração da parede celular bacteriana, evitando a divisão de UDP-GlcNac -3-O-enolpiruvato de UDP-GlcNac e fosfoenolpiruvato durante a primeira fase da biossíntese de peptidoglicano, levando assim, à destruição da parede celular bacteriana e a morte da bactéria. Ela é ativa contra uma ampla quantidade de bactérias Gram (+) e Gram (-), incluindo cepas multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes a drogas (XDR). A fosfomicina é bastante difundida por uma imensa variedade de tecidos, incluindo o líquido

cefalorraquidiano (LCR). A permeabilidade do líquido cefalorraquidiano eleva-se quando as meninges estão inflamadas, desta forma, a concentração de fosfomicina no LCR pode vir a aumentar quase três vezes nas meningites. No entanto, a sua permeabilidade na região dos abscessos é altamente variável.<sup>12</sup>

A Fosfomicina foi combinada com vários antibióticos, sendo os mais relevantes as cefalosporinas de gerações 3 e 4; carbapenêmicos, metronidazol e glicopeptídeos. Outras formas posológicas foram: Fosfomicina com amoxicilina, tobramicina, anfotericina e diflucana, gentamicina, com penicilina, ampicacina, estreptomicina, daptomicina, colistina ampicilina/sulbactam, rifampicina, ceftozolano com tazobactam, cilastina e minociclina, netilmicina, tigeciclina e linezolida. Sendo que a Fosfomicina demonstrou taxas de sucesso terapêutico de 93,8% em doenças do SNC.<sup>12</sup>

A dosagem de 24 g de fosfomicina por dia, administrados em três doses, fornecerão uma concentração de estado estacionário de 16 mg / L no LCR por mais de 90% do intervalo de tempo entre as doses. Isso estará de acordo com os estudos mais recentes em que a dose de fosfomicina variou entre 12 e 24 g / dia, dividida em três ou quatro doses. O uso de regimes posológicos baseados no peso foi uma abordagem alternativa, calculando desta forma uma dose como 200 mg / kg / dia para pacientes adultos. Em lesões supurativas, é relatado que repetidas doses da fosfomicina podem vir a produzir uma concentração de 32 mg / L de fosfomicina no abscesso, apesar da elevação da variabilidade interindividual na farmacocinética da fosfomicina no líquido dos abscessos.<sup>12</sup>

A fosfomicina é em geral bem tolerada, sendo o seu principal evento adverso mais comum, desconforto gastrointestinal leve. Sendo que o distúrbio hidroeletrólítico foi o evento adverso mais comumente abordado, durante o tratamento com a fosfomicina IV. Sendo os mais comuns a hipernatremia (14,8%) e hipocalemia (6,2%). Uma relação de casos com a fosfomicina foi suspeitada em 10,5% dos pacientes com hipernatremia e 2,4% com hipocalemia.<sup>12</sup>

As neuroinfecções fúngicas são caracterizadas por taxas de mortalidade mais altas e pior prognóstico do que as infecções virais, bacterianas e parasitárias. O rápido diagnóstico e o uso da terapêutica apropriada são fundamentais para ajudar a prevenir um resultado de pior prognóstico. A escolha da terapêutica antifúngica dependerá da ação fungistática e fungicida do fármaco. A membrana celular fúngica ou os seus componentes da parede (ergosterol, quitina e  $\beta$ -glucanos) são os principais alvos



terapêuticos dos principais grupos de agentes antifúngicos em uso, com exceção da flucitosina (efeitos antimetabólicos). Entre os fármacos antifúngicos, o voriconazol, o fluconazol e a flucitosina penetram prontamente no SNC, mas o itraconazol e o posaconazol penetram apenas em uma porção menor. O voriconazol é importante como terapia primária para a aspergilose do SNC, enquanto a anfotericina B lipossomal (L-AmB) é resguardada para pacientes intolerantes ou refratários. Os dados clínicos indicam que o isavuconazol mostra ação satisfatória na aspergilose invasiva e na mucormicose disseminada com localização no SNC.<sup>13</sup>

A intervenção cirúrgica demonstrou benefícios na terapêutica das (IF-SNC). A intervenção cirúrgica poderá ser utilizada em casos de lesões cortico-subcorticais superficiais in situ (como abscessos e granulomas) em áreas não eloquentes do cérebro, enquanto lesões invasivas multifocais, cerebrais profundas e / ou lesões do tronco encefálico envolvendo grandes partes do cérebro, e grandes invasões vasculares não tem uma adequada indicação para a utilização de procedimentos cirúrgicos.<sup>13</sup>

A antibióticoterapia é a principal orma terapêutica das meningites piogênicas; os antibióticos deverão ser iniciados o mais rápido possível, antes mesmo do isolamento do microrganismo causador por intermédio da cultura do LCR (que leva de 24 a 48 horas), para atenuar o risco das mortes e sequelas permanentes. Devendo ser decidida a terapêutica com relação a idade do paciente, fatores de risco conhecidos (por exemplo, imunodeficiência) e dados epidemiológicos locais sobre a resistência pneumocócica. Portanto, a penicilina e as cefalosporinas de terceira geração representam os principais compostos utilizados na terapêutica. A dosagem das cefalosporinas de terceira geração é de 2 g IV a cada 4 h para a ceftazidima e 2 g IV a cada 12 h para a ceftriaxona. O tratamento deverá ser realizado por um período mínimo de 6 semanas.<sup>5</sup>

No entanto, a elevada resistência do pneumococo às cefalosporinas de terceira geração gerou um fenômeno de extrema relevância, de forma que, em áreas com taxas de resistência elevadas, a vancomicina ou a rifampicina deverão ser associadas a terapêutica. Além disso, considera-se também a resistência da *Listeria* às cefalosporinas nos pacientes acima de 60 anos deverão utilizaramoxicilina ou ampicilina, assim como os pacientes imunossuprimidos. Após o registro do patógeno, o paciente deverá ser direcionado para um tratamento específico para o microrganismo em questão. A antibióticoterapia poderá ser administradapor infusão contínua ou bolus repetidos, sem



diferenças nos resultados dos pacientes. No entanto, a duração da terapia ainda é uma questão de debate, mas em pacientes com cultura negativa, o curso da antibioticoterapia deverá durar pelo período mínimo de duas semanas. <sup>1</sup>

Os corticosteroides têm sido recentemente usados como terapia associada para meningite bacteriana aguda, com o objetivo de atenuar o dano neuronal pelos mecanismos inflamatórios vinculados à infecção. O tratamento precoce com os esteróides é eficaz na prevenção da perda auditiva e no sequelamento neurológico de curto prazo. O tratamento com corticosteroides, iniciados anterior ou dentro das 4 h, logo após a primeira dose da antibiótico terapia, atualmente recomendando-se nos casos da Meningite por *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Atualmente, a dexametasona foi alvancada como o composto de escolha e deverá ser administrado em baixa dosagem (10 mg) a cada 6 horas por um período de 4 dias. Quanto à terapia osmótica em anexo, o glicerol mostra-se como o único agente avaliado na meningite bacteriana aguda; semelhantemente aos corticosteróides que demonstraram ser potencialmente eficazes na atenuação das sequelas neurológicas. <sup>1</sup>

Devendo-se sempre ver o custo benefício de se valer somente da terapia antibiótica e assim não ser postergada uma necessária intervenção neurocirúrgica, seja pelo método aspirativo, seja pela excisão da área acometida.<sup>5</sup> Os procedimentos são a aspiração por via estereotaxica e a excisão completa após a craniotomia, sendo que a aspiração causará menos complicações, do que a excisão. Caso uma só aspiração não venha a resolver, pode ser feita uma segunda abordagem pela mesma forma. Esses grupos incluem aqueles com condições médicas que agravam o risco vinculado à cirurgia, com abscessos múltiplos, com abscessos em localização profunda ou de forma dominante, com a meningite coexistente e com o tamanho do abscesso sendo inferior a 2,5 cm a 3 cm. A excisão completa por craniotomia agora é feita com pouca frequência devido ao sucesso das técnicas de aspiração e drenagem fechadas, embora possam ser necessárias para certos pacientes, como os com abscessos multiloculados, nos quais as técnicas de aspiração não vierem a ter êxito, para abscessos com gás ou para abscessos que não obtiveram a remissão. A excisão faz-se necessária para abscessos pós-traumáticos que contenham corpos estranhos ou fragmentos ósseos retidos para virem a prevenir a recorrência, para abscessos resultantes de comunicações fistulosas (por exemplo, secundários aos traumatismos ou de seios dérmicos congênitos), e para aqueles localizados em um único lobo do cerebral e contíguos com um único foco

primário. <sup>11</sup>

A aspiração guiada pela TC é mais simples do que a excisão aberta e poupará o paciente da morbidade associada às complicações da lesão cirúrgica extensa. É favorecido em abscessos em locais eloqüentes ou em abscessos em profundidade. É preferível também em pacientes com múltiplos abscessos que demandarão drenagem. Nos casos em que há relevante incerteza no diagnóstico, a biópsia da parede do abscesso faz-se possível pelo meio de uma abordagem limitada e pode assim fornecer informações importantes, como a obtenção do material para cultura, histologia e Gram. A recorrência ou a não melhora do abscesso não ocorre de forma incomum após a aspiração; esta constitui a principal limitação deste procedimento. Para garantir a resolução do abscesso, o imageamento semanal é recomendado após a aspiração. Os pacientes que não apresentarem melhora após a aspiração inicial podem demandar procedimentos repetidos ou, em última instância, podem exigir a excisão cirúrgica. A Aspiração inadequada, imunossupressão crônica e antibióticoterapia inadequada são os fatores clínicos mais comumente vinculados ao fracasso. <sup>11</sup>

A craniotomia aberta com excisão está vinculada a menores taxas de recorrência e reacumulação. Nas situações em que uma alteração estrutural está por trás do desenvolvimento do abscesso, a craniotomia aberta faz-se necessária para o tratamento definitivo. Por exemplo, isso se aplicarános casos em que o abscesso resultar de uma fonte primária contígua, por exemplo: osteomielite de infecção sinusal, uma conexão fistulosa ou corpos estranhos retidos após um trauma. De igual forma, a aspiração muitas vezes mostra-se insuficiente no tratamento dos abscessos multiloculados. A excisão permitirá a irrigação completa e a remoção total do material purulento, bem como da verificação posterior da evacuação completa com ultrassom, oferecendo assim uma terapia definitiva. Assim, se abrevia a duração da no hospital e reduz-se a taxa de reoperações, e desta forma encurta-se a duração necessária do tratamento antimicrobiano e, como tal, a mesma poderá ser preferível em situações em que o tratamento ambulatorial veio a falhar. <sup>11</sup>

O prognóstico dos abscessos cerebrais apresentou uma expressiva melhora desde o advento da TC. Amortalidade por todos esses fatores nos pacientes hospitalizados por abscessos variaram de 5% a 32%. Pacientes com rápido declínio neurológico e aqueles com tempo de duração menor da doença antes da hospitalização mostraram um pior prognóstico. Outros fatores clínicos iniciais indicadores de pior

prognóstico foram o meningismo, leucocitose, febre ou sepse na apresentação. As características físicas do abscesso poderão ser preditoras do prognóstico. Isso pode ocorrer por uma inúmeros motivos, incluindo uma predisposição dessas lesões para ocorrer complicações, bem como da dificuldade do acesso cirúrgico. A hidrocefalia antes da cirurgia poderá resultar do abscesso profundo e está vinculada a pior morbidade. Outros fatores estruturais que obscurecem o resultado são os abscessos multiloculados e o número das lesões. A melhorada dos pacientes imunocompetentes geralmente não está vinculada ao microorganismo vinculado, mas o paciente imunossuprimido apresentará pior prognóstico.<sup>11</sup>

A comunicação do LCR com o meio ambiente vinculada ao dispositivo foi um relevante fator de risco para o desenvolvimento de ISC em geral e da meningite em particular. A presença de vazamento do LCR e infecções fora do campo cirúrgico devem chamar a atenção dos médicos para o desenvolvimento de ISC na população com o TCE. A permanência na UTI, especialmente se por um período > 7 dias, é pela primeira vez ressaltada como um importante fator de risco, de maneira independente para o desenvolvimento de meningite em pacientes com TCE.<sup>14</sup>

Em conclusão, as meningoencefalites com abscessos após o traumatismo cranioencefálico continuam sendo um desafio formidável, com um prognóstico que melhorou dramaticamente nas últimas décadas devido aos avanços nas imagens cerebrais, nas técnicas neurocirúrgicas e melhor utilização de antibióticos antigos e mais modernos. Devendo ser feitos novos estudos para otimizar o diagnóstico e a terapêutica.

15

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Como considerações finais os autores do estudo ressaltam que apesar de ter havido uma substancial evolução no diagnóstico e no tratamento das meningoencefalites com abscessos, ainda há muito o que ser pesquisado sobre a temática. Especialmente, quando é comparada a elevada morbimortalidade da temática em questão. Sendo que a tansinona IIA e a Fosfomicina, bem como na otimização terapêutica dos antibióticos já em uso, proporcionou um avanço no tratamento dessas meningoencefalites. E no aspecto neurocirúrgico a estereotaxia para abscessos pequenos, menores do que 2,5 cm, foi eficaz. Os abscessos maiores ainda demandam a excisão cirúrgica, mesmo que de forma guiada por exames de imagem., o que pode acarretar maiores complicações

intraoperatórias. E novos tratamentos precisarão ser desenvolvidos para a patologia em questão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La Russa R, Maiese A, Di Fazio N, Morano A, Di Bonaventura C, De Matteis A, et al. Post-Traumatic Meningitis Is a Diagnostic Challenging Time: A Systematic Review Focusing on Clinical and Pathological Features. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2020 Jun 10 [cited 2021 Jul 5];21(11). Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32532024&lang=pt-br&site=ehost-live>
2. [Nguyen I, Urbanczyk K, Mtui E, Li S. Intracranial CNS Infections: A Literature Review and Radiology Case Studies. \*Seminars in ultrasound, CT, and MR\* \[Internet\]. 2020 Feb \[cited 2021 Jul 5\];41\(1\):106–20. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31964490&lang=pt-br&site=ehost-live>](#)
3. [Figueiredo EG, Balasso GT, Teixeira MJ. Infecções em pós-craniotomias: revisão literária. \*Arquivo Brasileiro de Neurocirurgia\* \[Internet\]. 2012 \[cited 2021 Jul 5\]; Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0103-5355/2012/v31n4/a3404.pdf>](#)
4. [Archibald LK, Quisling RG. Central Nervous System Infections. \*Textbook of Neurointensive Care\* \[Internet\]. 2013 May 07 \[cited 2021 Jul 5\]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7122753/>.](#)
5. Andrade AF de, Paiva WS, Amorim RLO de, Figueiredo EG, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. [The pathophysiological mechanisms following traumatic brain injury]. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992) [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Jul 6];55(1):75–81. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=19360283&lang=pt-br&site=ehost-live>
6. [Tohidpour A, Morgun AV, Boitsova EB, Malinovskaya NA, Martynova GP, Khilazheva ED, et al. Neuroinflammation and Infection: Molecular Mechanisms Associated with Dysfunction of Neurovascular Unit. \*Frontiers in cellular and infection microbiology\* \[Internet\]. 2017 Jun 20 \[cited 2021 Jul 6\];7:276. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28676848&lang=pt-br&site=ehost-live>](#)
7. Huang Y, Long X, Tang J, et al. The Attenuation of Traumatic Brain Injury via Inhibition of Oxidative Stress and Apoptosis by Tanshinone IIA. *Oxidative medicine and cellular longevity* [Internet]. 2020 May 04 [cited 2021 Jul 5]:1-12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/4170156/>.
8. [Zhang J, Chen Z, Xie L, Zhao C, Zhao H, Fu C, et al. Treatment of a subdural empyema complicated by intracerebral abscess due to \*Brucella\* infection. \*Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas\* \[Internet\]. 2017 Mar 30 \[cited 2021 Jul 6\];50\(5\):e5712.](#)

- [Available](#) [from:](#)  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28380194&lang=pt-br&site=ehost-live>
9. [RETT LM, Tizio G, Nascimento JF. Abscesso Cerebral: Relato De Caso Clínico. Open Journal of Modern Neurosurgery \[Internet\]. 2017 \[cited 2021 Jul 5\];\(21\) Available](#) [from:](#)  
[http://www.fals.com.br/revela/revela027/edicoesanteriores/ed21/Abscesso\\_Cerebral\\_Relato\\_De\\_Caso\\_Clinico.pdf](http://www.fals.com.br/revela/revela027/edicoesanteriores/ed21/Abscesso_Cerebral_Relato_De_Caso_Clinico.pdf)
  10. [Patel K, Clifford DB. Bacterial Brain Abscess. The Neurohospitalist \[Internet\]. 2014 Oct 04 \[cited 2021 Jul 5\];1-9. Available](#) [from:](#)  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212419/pdf/10.1177\\_1941874414540684.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212419/pdf/10.1177_1941874414540684.pdf)
  11. [Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence. Expert review of anti-infective therapy \[Internet\]. 2020 Jul \[cited 2021 Jul 5\];18\(7\):657–68. Available](#) [from:](#)  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32397774&lang=pt-br&site=ehost-live>
  12. [Górska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. Infection \[Internet\]. 2018 Aug \[cited 2021 Jul 5\];46\(4\):443–59. Available](#) [from:](#)  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29785613&lang=pt-br&site=ehost-live>
  13. [Kourbeti IS, Vakis AF, Papadakis JA, Karabetsos DA, Bertias G, Filippou M, et al. Infections in traumatic brain injury patients. Clinical Microbiology & Infection \[Internet\]. 2012 Apr \[cited 2021 Jul 6\];18\(4\):359–64. Available](#) [from:](#)  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=73464602&lang=pt-br&site=ehost-live>
  14. [Sing Y, Gupta TK, Jaiswa G, Lodha K. Intracranial Abscesses : An Institutional Study. Indian Journal Of Research \[Internet\]. 2020 \[cited 2021 Jul 5\];9:1-4. Available](#) [from:](#)  
[https://www.worldwidejournals.com/paripex/fileview/intracranial-abscesses-an-institutional-study\\_April\\_2020\\_1586943678\\_2108919.pdf](https://www.worldwidejournals.com/paripex/fileview/intracranial-abscesses-an-institutional-study_April_2020_1586943678_2108919.pdf)
  15. [Varshney R, Bhakal N, Gupta LN, Pandey S, Sharma R. “Post Traumatic Brain Abscess Mimicking as Pneumatocoele”: An Uncommon Presentation. Indian Journal of Neurotrauma \[Internet\]. 2018 Jan \[cited 2021 Jul 6\];14\(1\):36–8. Available](#) [from:](#)  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=132936674&lang=pt-br&site=ehost-live>

# ANTICOAGULANTES ORAIS, VARFARINA E PRÓTESES CARDÍACAS

## ORAL ANTICOAGULANTS, WARFARIN AND HEART VALVE PROSTHESIS

---

*Aulyn S. Jandre<sup>1</sup>; Cláudia Cristina D. Granito<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. aulynsj@gmail.com.

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

### RESUMO

**Introdução:** Embora os cumarínicos sejam a primeira opção na anticoagulação de pacientes com prótese valvar, possuem empecilhos como a grande interação com fármacos e necessidade de monitorização frequente. Assim, os anticoagulantes orais diretos tornam-se boas opções, diante das suas vantagens farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Nesse contexto, alguns estudos foram realizados e outros estão sendo conduzidos a fim de demonstrar a segurança e eficácia destas drogas em portadores de prótese valvar. **Objetivos:** Discutir acerca dos estudos comparando os anticoagulantes orais diretos em relação à varfarina em portadores de próteses valvares mecânica e biológica em posição aórtica e mitral e apontar as recomendações quanto a trombopprofilaxia de portadores de prótese valvar presentes nas principais diretrizes de doença cardíaca valvar. **Métodos:** Estudo de abordagem comparativa, por meio da revisão integrativa da literatura sobre publicações indexadas no PubMed, entre os anos de 2013 e 2021. Foram obtidos cerca de 51 artigos, dentre os quais 37 foram utilizados nesta revisão. **Resultados:** Embora os resultados negativos de um estudo com dabigatrana em portadores de prótese valvar metálica tenha feito as atuais diretrizes contraindicarem ou não recomendarem os anticoagulantes orais diretos na trombopprofilaxia de portadores de prótese valvar, estudos promissores estão demonstrando a não inferioridade destas drogas em comparação à varfarina. **Conclusão:** Os anticoagulantes orais diretos podem ser tornar alternativas razoáveis na anticoagulação de portadores de prótese valvar. Porém, há a necessidade da realização de novos ensaios clínicos para corroborarem as evidências até então obtidas e demonstrarem desfechos positivos quanto à eficácia e segurança neste grupo de pacientes.

**Descritores:** varfarina, prótese valvar, rivaroxabana, doença cardíaca valvar, dabigatrana



## ABSTRACT

**Introduction:** Although coumarins are the first option in the anticoagulation of patients with valve prostheses, they have obstacles such as the great interaction with drugs and the need for frequent monitoring. Thus, direct oral anticoagulants become good options, given their pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages. In this context, some studies have been conducted and others are being conducted to demonstrate the safety and efficacy of these drugs in patients with valve prostheses. **Aims:** Discuss the studies comparing direct oral anticoagulants with warfarin in patients with mechanical and biological valve prostheses in the aortic and mitral position and point out the recommendations regarding thromboprophylaxis of patients with prosthetic valves present in the main guidelines for valvular heart disease. **Methods:** Study with a comparative approach, through an integrative literature review on publications indexed in PubMed, between 2013 and 2021. Approximately 51 articles were obtained, of which 37 were used in this review. **Results:** Although the negative results of a study with dabigatran in patients with metallic valve prostheses made current guidelines contraindicate or not recommend direct oral anticoagulants in thromboprophylaxis of patients with valve prostheses, promising studies are demonstrating the non-inferiority of these drugs compared to warfarin. **Conclusion:** Direct oral anticoagulants can become reasonable alternatives for anticoagulation in patients with valve prostheses. However, there is a need to carry out new clinical trials to corroborate the evidence obtained so far and demonstrate positive outcomes regarding efficacy and safety in this group of patients.

**Keywords:** *warfarin, valve prosthesis, rivaroxaban, valvular heart disease, dabigatran*

## INTRODUÇÃO

A doença cardíaca valvar é uma temática de crescente atenção no campo da cardiologia, devido a sua mudança de perfil epidemiológico e abordagem. Ao longo das últimas cinco décadas, a prevalência das valvopatias em países desenvolvidos passou de etiologia reumática para etiologia degenerativa. Em contrapartida, em países em desenvolvimento, a causa predominante é devida à seqüela da febre reumática aguda, com prevalência em torno de dois a três por cento<sup>1</sup>. No Brasil, uma grande parcela das internações por doença cardiovascular é representada pela doença valvar, sendo a febre reumática a principal etiologia, correspondendo por até 70% dos casos<sup>2</sup>. Além disso, a estenose aórtica é responsável por uma parcela significativa das valvopatias, justificada



pelo aumento da expectativa de vida e o envelhecimento da população brasileira<sup>3</sup>.

Uma das abordagens envolvidas no tratamento da doença cardíaca valvar inclui a cirurgia de substituição da valva doente por uma prótese mecânica ou biológica, a qual mudou a história natural da doença. Aproximadamente 280 mil próteses são implantadas em todo o mundo por ano<sup>4</sup> e o número total de implantes das próteses valvares biológicas ultrapassa o de próteses mecânicas<sup>5</sup>. Os portadores de próteses mecânicas, em especial na presença de fibrilação atrial, apresentam risco de eventos tromboembólicos maior quando se compara a bioprótese, menos trombogênica. O risco é influenciado pela intensidade e variabilidade do tratamento com os cumarínicos e a localização da prótese mecânica, sendo que as próteses em posição mitral apresentam maior risco quando comparadas a de posição aórtica<sup>6</sup>.

Devido ao risco aumentado de tromboembolismo nestes pacientes, é recomendável sua prevenção por meio do uso dos anticoagulantes, particularmente, os anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K ou cumarínicos<sup>7</sup>. Esses fármacos têm como mecanismo de ação inibirem a vitamina K, responsável por atuar na ativação dos fatores II, VII, IX e X e das proteínas C e S envolvidas no processo de coagulação<sup>8</sup>. A anticoagulação com a varfarina, protótipo da classe, está relacionada ao aumento do risco de eventos hemorrágicos em cerca de dois e oito por cento e a falha na terapêutica com esse fármaco é estimada em um a três por cento<sup>9</sup>. Em busca de novas classes de drogas com menos limitações, foram desenvolvidos os anticoagulantes orais diretos. Entre os seus representantes, incluem a rivaroxabana, inibidor direto do fator Xa, e a dabigatrana que, em sua forma ativa, se liga ao sítio ativo da trombina, impedindo sua atividade pró-coagulante<sup>10</sup>.

Apesar de amplamente utilizada, a varfarina apresenta farmacocinética e farmacodinâmica pouco previsíveis, interações com outras drogas e alimentos, início de ação lento e grande variabilidade na relação dose e resposta terapêutica e surgimento de efeitos adversos. Por isso, exige monitorização frequente através do tempo de protrombina, expresso pelo INR (Razão Normalizada Internacional) e o consequente ajuste contínuo da dose, de modo a impedir complicações hemorrágicas e trombóticas associadas à anticoagulação inadequada. Nesse sentido, tendo em vista que os anticoagulantes orais diretos apresentam perfil farmacológico mais previsível, menor interação medicamentosa e melhor perfil de segurança quando comparados aos cumarínicos, torna-se fundamental a discussão sobre o que há de estudos no cenário

científico quanto à eficácia e segurança do seu uso em portadores de prótese valvar mecânica e biológica<sup>8,10,11</sup>.

## OBJETIVOS

**Primário:** Discutir acerca dos estudos comparando a anticoagulação com os anticoagulantes orais diretos em relação à varfarina em portadores de próteses valvares mecânica e biológica em posição aórtica e mitral.

**Secundário:** Apontar as recomendações quanto a trombopprofilaxia de portadores de prótese valvar presentes nas diretrizes americana, europeia e brasileira de doença cardíaca valvar.

## MÉTODOS

O estudo possui abordagem metodológica comparativa, uma vez que busca analisar e comparar os anticoagulantes orais diretos e a varfarina na trombopprofilaxia de portadores de próteses cardíacas valvares.

Segundo Przeworski<sup>12</sup>, a pesquisa comparativa é uma investigação onde mais de um nível de análise se faz possível, sendo as unidades de observação para cada um destes níveis denominadas variáveis de contexto. Haja vista, que na comparação, mesmo que a análise proceda em um nível, a explicação está inserida em outros níveis.

Nessa perspectiva, para Mendes<sup>13</sup>, a revisão integrativa da literatura é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados diferentes referências sobre o tema. Inclui a análise dos artigos, bem como a apreciação crítica de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e melhoria da prática. Além disso, possibilita um resumo das evidências relacionadas e a verificação do estado de conhecimento sobre determinado assunto, analisando as lacunas e as necessidades de pesquisas, estudos e investigações futuras sobre o assunto.

Com o intuito dos objetivos propostos, foi elaborado um estudo de abordagem qualitativa e comparativa, por meio da revisão integrativa da literatura (RIL) sobre publicações nacionais e internacionais em periódicos de representatividade na área médica, indexados ao banco de dados virtual PubMed, dentro do período de tempo delimitado para esta pesquisa, entre os anos de 2013 e 2021. Para tal, foram utilizados critérios de inclusão baseados em combinações de palavras-chave, com o intuito de especificar a pesquisa, cujos descritores, “warfarin”, “valve prosthesis”, “rivaroxaban”, “valvular heart disease” e “dabigatran”, estão indexados no DeCS (Descritores em

Ciências da Saúde). Empregou-se na seleção de artigos, os tipos de estudo revisão sistemática com metanálise e ensaios clínicos randomizados e diretrizes de cardiologia. Foram obtidos cerca de 51 artigos, dentre os quais 37 foram utilizados nesta revisão.

## **ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

É consenso geral que as próteses valvares mecânicas, independente do ritmo cardíaco do paciente, geram riscos mais elevados de tromboembolismo, os quais são estimados em doze por cento ao ano para próteses na posição aórtica, onde são menos trombogênicas por se tratar de local de alto fluxo e pressão, reduzindo, assim, o depósito de fibrina, e 22 por cento na posição mitral, na ausência do uso de anticoagulante oral<sup>14</sup>. Por isso, independentemente da posição de implantação ou do ritmo cardíaco, os portadores de prótese valvar mecânica devem receber prevenção antitrombótica<sup>15</sup>.

Já as próteses biológicas são consideradas menos trombogênicas. Entretanto, considera-se os três primeiros meses após a implantação da bioprótese como os de maior risco para tromboembolismo, já que este maior risco estaria associado aos pontos de sutura e tecidos traumatizados ao redor da válvula que ainda não sofreram processo de endotelização<sup>16</sup>.

Nesse contexto, segundo a Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia, é recomendada, para pacientes com prótese biológica implantada na posição mitral e aórtica e ritmo sinusal, a anticoagulação oral nos três primeiros meses após a cirurgia cardíaca e que seja prolongada, na presença de fibrilação atrial ou quadro clínico de hipercoagulabilidade<sup>15</sup>. Atualmente, os anticoagulantes orais diretos são aprovados para trombopprofilaxia em pacientes com fibrilação atrial e doença cardíaca valvar, exceto em válvulas cardíacas protéticas mecânicas ou estenose mitral significativa<sup>17</sup>.

Ainda de acordo com a Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes de 2013, tanto a dabigatrana quanto a rivaroxabana são recomendadas como alternativa à varfarina em pacientes com fibrilação atrial não valvar, os quais a anticoagulação oral está indicada e que tenham dificuldade em manter o INR adequado, dificuldade nas coletas de sangue para monitoramento ou por opção do paciente. Porém, não foram adequadamente testadas e não devem ser usadas em portadores de próteses cardíacas valvares (nível de evidência B)<sup>15</sup>. Em consonância a isso, a atualização do ano de 2020 da Diretriz Brasileira de Valvopatias, estabelece que os anticoagulantes orais diretos não são recomendados em portadores de prótese mitral<sup>18</sup>.

Segundo a Diretriz Americana de Valvopatias, os antagonistas da vitamina K continuam sendo a base da terapêutica em portadores de próteses valvares mecânicas. Para esses pacientes, o inibidor direto da trombina, dabigatrana, é contraindicado e o uso dos anticoagulantes orais inibidores do fator Xa não foram avaliados e não são recomendados<sup>19</sup>.

Paralelamente, segundo a Diretriz Europeia de Doença Cardíaca Valvar, a anticoagulação com antagonistas da vitamina K é recomendada de forma vitalícia para todos os pacientes com próteses mecânicas com um INR alvo adaptado à prótese e características do paciente. Em contrapartida, os anticoagulantes orais diretos são estritamente contraindicados em pacientes com qualquer prótese mecânica. Apesar da ausência de dados, os anticoagulantes orais diretos podem ser usados em pacientes que têm fibrilação atrial associada a uma bioprótese aórtica com mais de três meses de pós-operatório. Já a anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K deve ser considerada durante os três primeiros meses após a cirurgia de implante de bioprótese mitral ou tricúspide<sup>20</sup>.

Ainda que as válvulas cardíacas mecânicas sejam consideradas mais duradouras em comparação às válvulas biológicas, requerem, normalmente, terapia anticoagulante vitalícia, por apresentarem alto risco de tromboembolismo. Os cumarínicos são capazes de oferecerem excelente proteção contra eventos tromboembólicos, especialmente, em pacientes com prótese mecânica, entretanto, possuem diversos inconvenientes, como a necessidade frequente de avaliação do INR, risco de hemorragia, interação com alimentos e medicamentos, incluindo os antibióticos e os anti-inflamatórios<sup>15</sup>.

Nessa perspectiva, o estudo RE-ALIGN objetivou validar um novo regime de administração de dabigatrana, anticoagulante oral direto, para prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas. Foi um ensaio clínico randomizado, realizado em trinta e nove centros de dez países, entre os anos 2011 e 2012. Os critérios de inclusão foram pacientes com idades entre 18 e 75 anos divididos em duas coortes representadas como população A, que incluía pacientes com cirurgia de troca valvar aórtica ou mitral ou ambas nos últimos sete dias e população B, que incluía pacientes com cirurgia há mais de três meses<sup>21</sup>.

Dentre os 252 pacientes que foram submetidos à randomização, 168 foram designados a receber dabigatrana e 84 a receber varfarina. Um total de 74 pacientes,

cerca de 29%, foram considerados de baixo risco e 178, cerca de 71%, intermediário ou alto risco para eventos tromboembólicos<sup>21</sup>. A dose inicial de dabigatrana foi definida em 150 mg, 220 mg e 300 mg, duas vezes ao dia, a depender do clearance de creatinina e, para os pacientes do grupo da varfarina, houve o ajuste de acordo com o alvo do INR<sup>21</sup>.

Em razão dos desfechos clínicos, foi possível observar que, no grupo dabigatrana, acidente vascular encefálico (AVE) ocorreu em nove pacientes (cinco por cento) e infarto agudo do miocárdio (IAM) em três pacientes, cerca de dois por cento. Já o grupo varfarina não apresentou casos associados a esses desfechos. Em relação à trombose valvar sem sintomas clínicos, cinco pacientes apresentaram o desfecho, todos os quais pertencentes ao grupo dabigatrana, correspondendo a cerca de três por cento. Um paciente do grupo dabigatrana apresentou o desfecho morte, em comparação a dois pacientes do grupo varfarina. A associação de acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório (AIT), embolia sistêmica, infarto agudo do miocárdio ou morte ocorreu em 15 pacientes (nove por cento), no grupo dabigatrana, e em quatro pacientes (cinco por cento), no grupo varfarina (RR - Risco Relativo - 1,94; intervalo de confiança – IC - de 95%; entre 0,64 e 5,86)<sup>21</sup>.

O desfecho sangramento maior ocorreu em sete pacientes (quatro por cento) no grupo dabigatrana e dois pacientes (dois por cento) no grupo varfarina e sangramento de qualquer causa foi apresentado por 45 pacientes, no grupo dabigatrana e dez pacientes, no grupo varfarina (RR 2,45; IC 95%, entre 1,23 e 4,86). De acordo com o estudo, houve um padrão consistente de aumento de fenômenos hemorrágicos no grupo dabigatrana em ambas as populações A e B, embora os sangramentos maiores tenham ocorrido em pacientes submetidos à randomização dentro de uma semana após a cirurgia cardíaca, correspondendo à população A. Todos os pacientes com evento hemorrágico maior apresentaram sangramento pericárdico, dentro de duas semanas após a cirurgia e incluíram cinco pacientes do grupo dabigatrana e dois pacientes do grupo varfarina<sup>21</sup>.

Por fim, o estudo acabou sendo interrompido precocemente decorrente de um excessivo aumento dos fenômenos tromboembólicos e hemorrágicos no grupo de pacientes que usaram a dabigatrana em comparação ao grupo varfarina e constatado que o uso deste anticoagulante oral direto não é apropriado para anticoagulação de pacientes em uso de prótese valvar mecânica. Foi possível observar que a maioria dos casos associados ao tromboembolismo ocorreu no subgrupo de pacientes que iniciaram

a administração de dabigatrana nos primeiros sete dias pós-operatório de implantação da válvula metálica e sua minoria ocorreu no subgrupo dos pacientes que iniciaram esta droga com, pelos menos, três meses de cirurgia valvar. Esse aumento de complicações tromboembólicas pode ser explicado parcialmente por níveis plasmáticos inadequados de dabigatrana e mecanismo de ação divergente em relação à varfarina<sup>21</sup>.

Foi verificado que, na população A níveis plasmáticos mínimos de dabigatrana foram menores durante as primeiras semanas de cirurgia, o que permitiu o desenvolvimento precoce de coágulos sanguíneos. Porém, eventos tromboembólicos também ocorreram na população B, a qual apresentava níveis plasmáticos da droga mais elevados, sugerindo que níveis plasmáticos de dabigatrana abaixo do esperado não podem completamente esclarecer o aumento da taxa de fenômenos trombóticos<sup>21</sup>.

Nessa perspectiva, é constatado que, em pacientes com válvula cardíaca mecânica, além da liberação do fator tecidual durante a cirurgia contribuir para a ativação da coagulação e geração de trombina, outro fator a colaborar para a ocorrência deste evento envolve a exposição do sangue ao artefato superficial dos folhetos da válvula e do anel de costura, induzindo a ativação da coagulação por via de contato. Nestes pacientes, a maioria dos trombos parecem surgir do anel de costura, onde demora a ocorrer o processo de endotelização, por pelo menos algumas semanas após o implante, tornando-se menos trombogênico quando há a formação do tecido endotelial ao redor<sup>22</sup>. Assim, a varfarina provavelmente é mais eficaz do que a dabigatrana em relação à supressão da ativação da cascata de coagulação porque, além de inibir a coagulação induzida pelo fator tecidual, através do fator VII e induzida pela via de contato, por meio do fator IX, inibe também o fator X e a trombina na via comum<sup>23</sup>. Em contrapartida, a dabigatrana inibe exclusivamente a trombina<sup>24</sup>. Dessa forma, se a ativação pela via de contato é intensa, a trombina resultante da ativação da cascata de coagulação pode sobrecarregar os níveis plasmáticos de dabigatrana, levando à formação de trombos e êmbolos<sup>21</sup>.

Nesse contexto, outro estudo buscou avaliar a eficácia da rivaroxabana e apixabana na inibição da trombina em comparação à varfarina, isoladamente ou em combinação com dabigatrana. Foi utilizado como método a análise de trombina na ausência ou presença de folhetos de prótese valvar mecânica em plasma de controle, de pacientes em uso de varfarina e de plasma contendo concentrações variáveis de rivaroxabana, apixabana ou dabigatrana isoladamente ou plasma contendo rivaroxabana



combinada a dabigatrana, provenientes da coleta sanguínea de 14 voluntários do estudo. Em suma, foi observado que os novos anticoagulantes orais testados foram incapazes de suprimir a geração de trombina induzida por prótese mecânica valvar em concentrações clinicamente relevantes, embora a combinação de rivaroxabana e dabigatrana foram mais eficazes em inibi-la do que qualquer um dos agentes isoladamente<sup>25</sup>.

Em vista disso, é sabido que as próteses mecânicas induzem a geração local de trombina em concentrações que excedem as de dabigatrana, a qual inibe a trombina de modo 1:1. Dessa maneira, uma dose clínica de cerca de 620 mg duas vezes ao dia seria necessária para atingir concentrações altas o suficiente para inibir a formação de trombo. Porém, neste cenário, o risco de sangramento seria muito alto e inaceitável. Já a rivaroxabana age atenuando a geração de trombina, sendo que cada molécula de rivaroxabana bloqueia a produção de mil moléculas de trombina<sup>26</sup>.

Neste cenário, outro estudo, no qual foram selecionados, entre os anos de 2017 e 2018, sete pacientes de uma coorte original de 550 pacientes, que foram submetidos à substituição valvar mitral isolada por uma prótese mecânica e que apresentaram controle instável do INR, por pelo menos três meses após a cirurgia, concluiu que a rivaroxabana pode ser uma alternativa viável ao uso da varfarina. Ao acompanhar estes pacientes em uso de rivaroxabana na dose de 15 mg duas vezes ao dia, por um período de noventa dias e através da avaliação de parâmetros ecocardiográficos antes e após o uso deste medicamento, foi observado que nenhum paciente apresentou trombo intracardíaco, ataque isquêmico transitório, AVE isquêmico ou hemorrágico e hospitalização ou morte<sup>27</sup>. Além disso, há evidências crescentes de que a causa base da trombose em dispositivos médicos que entram em contato com o sangue é a ativação do fator XII. Na ausência de inibidores orais do fator XII, os inibidores do fator Xa podem ser os próximos a se mostrarem como alternativa<sup>28</sup>.

Apesar dos resultados não promissores apresentados, especialmente pelo ensaio RE-ALIGN, atualmente, um novo estudo piloto denominado RIWA objetivou analisar um fármaco da classe dos anticoagulantes orais diretos neste grupo de pacientes<sup>29</sup>. O estudo RIWA teve como finalidade comparar o uso da rivaroxabana e da varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos e hemorrágicos em portadores de prótese valvar mecânica. Foi um ensaio clínico randomizado, unicêntrico e de prova de conceito, realizado em um hospital de Salvador, Bahia, em 2020. Os critérios de inclusão

abrangiam pacientes entre 18 e 74 anos, que tinham se submetido ao implante de duplo folheto mecânico mitral e/ou aórtico, para os quais pelo menos três meses se passaram antes do estudo, sendo acompanhados por cerca de 96 dias<sup>29</sup>.

De um total de 44 pacientes que foram submetidos à randomização, 23 foram designados a receber rivaroxabana e 21 a receber varfarina. A dosagem de rivaroxabana foi de 15 mg, duas vezes ao dia, e o INR alvo para os que receberam varfarina dependeu da posição da válvula protética cardíaca e da presença ou não de fibrilação atrial. Em relação à localização valvar, a prótese valvar apresentava-se em posição mitral em 26 pacientes (59,1%)<sup>29</sup>.

O desfecho primário de AVE, ataque isquêmico transitório, infarto cerebral silencioso e embolia sistêmica ocorreu em um paciente no grupo rivaroxabana e três pacientes no grupo da varfarina (RR 0,27, IC 95%, entre 0,02 e 2,85). Foi observada, no grupo varfarina, a ocorrência de AVE em dois pacientes (9,5%) e infarto cerebral silencioso em apenas um paciente (4,8%)<sup>29</sup>.

Apesar de não haver casos de AVE ou infarto cerebral silencioso no grupo rivaroxabana, um paciente apresentou AIT. Entre os pacientes com AVE isquêmico, não houve identificação de transformação hemorrágica. Já o desfecho morte por qualquer causa ocorreu em apenas um paciente no grupo da varfarina, que resultou de IAM. Em relação à trombose valvar e novo trombo intracardíaco, não houve relato em ambos os grupos randomizados<sup>29</sup>.

Em ambos os grupos testados, não foram relatados sangramento grave, hemorragia intracraniana, sangramento fatal e hemorragias não graves. Porém, pequeno sangramento ocorreu em proporções equivalentes entre o grupo rivaroxabana (28,6%) e varfarina (26,1%)<sup>29</sup>.

Abaixo, são apresentados os desfechos clínicos associados ao grupo que recebeu a rivaroxabana, comparado ao grupo que recebeu a varfarina, por meio da tabela 1<sup>29</sup>.

Tabela 01: Resultados de eficácia e segurança, de acordo com o grupo de tratamento

Resultado	Rivaroxabana (n = 23)	Varfarina (n = 21)	Risco Relativo (RR)	Valor P
<b>Resultado de eficácia primário: AVE / AIT / infarto cerebral silencioso ou Embolia Sistêmica</b>	1 (4.3)	3 (14.3)	0.27 (0.02–2.85)	0.25
<b>AVE isquêmico</b>	0	2 (9.5)	0.90 (0.78–1.03)	0.13
<b>AIT</b>	1 (4.3)	0	1.04 (0.95–1.14)	0.33
<b>Infarto Cerebral Silencioso</b>	0	1 (4.8)	0.95 (0.86–1.04)	0.29
<b>Embolia Sistêmica</b>	0	0	NA*	NA
<b>Resultado secundário de eficácia: AVE / AIT / Infarto Cerebral Silencioso / Embolia Sistêmica e morte (qualquer causa)</b>	1 (4.3)	4 (19)	0.19 (0.02–1.89)	0.12
<b>Morte por qualquer coisa</b>	0	1 (4.8)	0.95 (0.86–1.04)	0.29
<b>Outros resultados secundários de eficácia §,</b>				
<b>IAM</b>	0	1 (4.8)	0.95 (0.86–1.04)	0.29
<b>Resultado de segurança primário: sangramento maior</b>	0	0	NA	NA
<b>Outros resultados secundários de segurança Sangramento menor <sup>  </sup></b>	6 (26.1)	6 (28.6)	0.88 (0.23–3.32)	0.85

\*NA: não aplicável

§Trombose valvar e novo trombo intracardíaco não foram relatados nos grupos de rivaroxabana ou varfarina

<sup>||</sup> De acordo com os critérios do Subcomitê de Controle de Anticoagulação do ISTH e / ou pontuação HAS-BLED e / ou pontuação BARC.

Fonte: Duraes AR<sup>29</sup>.

Desse modo, concluiu-se neste estudo que não houve discordância estatística entre a rivaroxabana e a varfarina referentes aos desfechos de eficácia e segurança e que, numericamente, o grupo rivaroxabana apresentou menor proporção de eventos. Ao contrário do estudo RE-ALIGN, foram selecionados apenas pacientes com um tempo pós-operatório de pelo menos três meses, visto que a incidência de fenômenos tromboembólicos é reconhecidamente maior nos primeiros 90 dias de cirurgia, mesmo em pacientes com bioprótese<sup>30</sup>.

A rivaroxabana pode ser eficaz na prevenção da formação de coágulos em

pacientes com prótese valvar metálica por inibir o fator Xa, que desempenha papel determinante na cascata de coagulação ao ser ativado tanto pela via intrínseca quanto extrínseca e converter diretamente a protrombina em trombina, levando à formação de fibrina e consequente ativação de plaquetas<sup>31</sup>. Além disso, esta droga é considerada agonista direto potente da proteína PAR-1, inibindo a ativação plaquetária e formação de trombos<sup>32</sup>.

Em 2020, através de um estudo realizado na Suíça, com dez pacientes com baixo risco para tromboembolismo, portadores de prótese valvar mecânica na posição aórtica e com pós-operatório recente, foi administrada rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia, a partir do terceiro dia pós-operatório e mantida por seis meses. Não foi observado o surgimento de fenômenos tromboembólicos, hemorrágicos e mortes. Neste estudo, foi decidido administrar uma dose maior de rivaroxabana, geralmente usada em outras condições trombóticas e, além disso, o perfil dos voluntários foi de baixo risco hemorrágico, o que pode ter sido fundamental para a obtenção dos resultados encorajadores<sup>33</sup>. Como a ativação da cascata de coagulação de pacientes em uso de prótese valvar mecânica é desencadeada pela via de contato, constata-se a importância da inibição do fator Xa, que desencadeia a formação de cerca de mil moléculas de trombina, por meio da rivaroxabana<sup>34</sup>.

Em relação a anticoagulação por meio dos anticoagulantes orais diretos em pacientes com prótese valvar biológica, um ensaio clínico randomizado multicêntrico e de não inferioridade, conduzido no Brasil e denominado RIVER, teve por finalidade avaliar a eficácia e segurança da rivaroxabana comparada à varfarina em pacientes com fibrilação atrial e presença de válvula mitral bioprotética. Foram incluídos no estudo indivíduos com dezoito anos ou mais que apresentavam fibrilação atrial permanente, paroxística ou persistente e válvula mitral biológica, os quais estavam recebendo/planejando receber a anticoagulação oral para profilaxia do tromboembolismo e que completaram ao menos 48 horas após serem submetidos à cirurgia cardíaca valvar<sup>35</sup>.

Entre os anos de 2016 e 2019, um total de 1005 pacientes com idade média de 59 anos participaram do estudo, entre os quais cerca de 500 foram designados a receber rivaroxabana e 505, varfarina. Do total, mais da metade eram mulheres e hipertensos, 38,8% tinham insuficiência cardíaca, 15,4% apresentavam história de AVE ou ataque isquêmico transitório, mais de 90 por cento fibrilação atrial e 4,3% flutter atrial<sup>35</sup>.

Aos 12 meses da randomização, os desfechos morte por causas cardiovasculares ou eventos tromboembólicos ocorreram em 17 pacientes (3,4%) no grupo rivaroxabana e em 26 pacientes, em torno de 5,1%, no grupo varfarina (RR 0,65; IC 95%, entre 0,35 e 1,20). A incidência de AVE foi de 0,6% no grupo rivaroxabana e 2,4% no grupo varfarina (RR 0,25; IC 95%; 0,07 a 0,88) e trombose da válvula ocorreu em cinco pacientes no grupo rivaroxabana e em três no grupo varfarina<sup>35</sup>.

Já quanto aos eventos hemorrágicos em 12 meses, sangramento maior ocorreu em sete pacientes (1,4%) do grupo rivaroxabana e em 13 pacientes (2,6%) no grupo varfarina (RR 0,54; IC 95%, 0,21 a 1,35); a incidência de sangramento não grave foi semelhante em ambos os grupos (4,8% para o grupo rivaroxabana e 4,6% para o grupo varfarina); sangramento intracraniano foi descrito em cinco pacientes no grupo da varfarina e em nenhum paciente do grupo rivaroxabana e, de forma análoga, a incidência de sangramento fatal foi de zero por cento no grupo rivaroxabana e 0,4%, na varfarina<sup>35</sup>.

Abaixo, são apresentadas as tabelas 2 e 3, referentes aos resultados associados à eficácia e segurança do anticoagulante oral direto, rivaroxabana, comparado ao grupo varfarina, obtidos através do estudo RIVER<sup>35</sup>.

Tabela 02: Resultados secundários de eficácia

Resultados secundários	Rivaroxabana (N=500)		Varfarina (N=505)		Risco Relativo (IC 95%)
	Em números e (%)	Taxa por 100 paciente-ano	Em números e (%)	Taxa por 100 paciente-ano	
<b>Morte por causas cardiovasculares ou eventos tromboembólicos (%)</b>	17 (3.4)	3.53	26 (5.1)	5.44	0.65 (0.35–1.20)
<b>AVE</b>					
<b>Qualquer</b>	3 (0.6)	0.62	12 (2.4)	2.50	0.25 (0.07–0.88)
<b>Não fatal</b>	2 (0.4)	0.41	10 (2.0)	2.09	0.20 (0.04–0.91)
<b>Fatal</b>	1 (0.2)	0.20	2 (0.4)	0.39	0.50 (0.05–5.50)
<b>Hemorrágico</b>	0	0	5 (1.0)	1.03	NA*
<b>Isquêmico</b>	3 (0.6)	0.62	7 (1.4)	1.45	0.43 (0.11–1.66)
<b>Ataque Isquêmico Transitório</b>	0	0	1 (0.2)	0.21	NA
<b>Morte</b>					

<b>Qualquer</b>	20 (4.0)	4.12	20 (4.0)	4.11	1.01 (0.54–1.87)
<b>Por causas cardiovasculares</b>	11 (2.2)	2.27	13 (2.6)	2.67	0.85 (0.38–1.90)
<b>Trombose valvar</b>	5 (1.0)	1.04	3 (0.6)	0.62	1.68 (0.40–7.01)
<b>Embolia Sistêmica, excetuando-se SNC</b>	0	0	1 (0.2)	0.21	NA
<b>Hospitalização por insuficiência cardíaca</b>	22 (4.4)	4.43	19 (3.8)	3.78	1.15 (0.62–2.13)

\*NA: não aplicável

Fonte: Guimarães HP<sup>35</sup>

Tabela 03: Eventos hemorrágicos

<b>Desfecho Hemorrágico</b>	<b>Rivaroxabana (N=500)</b>		<b>Varfarina (N=505)</b>		<b>Risco Relativo (IC 95%)</b>
	<b>Em números e (%)</b>	<b>Taxa por 100 paciente-ano</b>	<b>Em números e (%)</b>	<b>Taxa por 100 paciente-ano</b>	
<b>Qualquer sangramento</b>	65 (13.0)	14.71	78 (15.4)	17.99	0.83 (0.59–1.15)
<b>Sangramento Maior</b>	7 (1.4)	1.46	13 (2.6)	2.72	0.54 (0.21–1.35)
<b>Sangramento intracraniano</b>	0	0	5 (1.0)	1.03	NA*
<b>Sangramento fatal</b>	0	0	2 (0.4)	0.41	NA
<b>Sangramento não grave clinicamente relevante</b>	24 (4.8)	5.12	23 (4.6)	4.87	1.05 (0.60–1.87)
<b>Sangramento menor</b>	37 (7.4)	8.03	49 (9.7)	10.84	0.75 (0.49–1.15)

\*NA: não aplicável

Fonte: Guimarães HP<sup>35</sup>

Frente ao ensaio clínico RIVER, foi observado que os pacientes designados a receber a rivaroxabana por um ano não apresentaram a composição de desfechos primários constituídos por morte, eventos cardiovasculares maiores ou sangramento importante por uma média de 7,4 dias a mais quando comparados aos pacientes que receberam varfarina. Nessa perspectiva, considerando o intervalo de confiança, demonstrou-se o efeito de não inferioridade da rivaroxabana em pacientes com fibrilação atrial e válvula bioprotética mitral. Já em relação aos desfechos secundários de eficácia, houve similaridade nos dois grupos, como também referentes à incidência de trombose valvar e à taxa de sangramento, as quais foram baixas em ambos os grupos. A partir dos resultados promissores deste estudo, foi possível obter novas informações para o uso



clínico da rivaroxabana nos primeiros três meses após cirurgia de implante de válvula mitral. No entanto, concluiu-se ainda que a análise dos resultados deve ser feita com cautela e estudos adicionais são necessários para corroborar as evidências<sup>35</sup>.

Em outro ensaio, buscou-se comparar o anticoagulante oral direto edoxabana com a varfarina em pacientes com prótese mitral biológica. De um total de 21.105 pacientes inscritos, 131 foram submetidos ao implante de bioprótese valvar mitral. Desta parcela, aqueles que receberam edoxabana apresentaram uma incidência significativamente mais baixa de desfechos primários quando comparados aos que receberam varfarina. Já em relação a sangramentos maiores, a incidência foi semelhante entre o grupo edoxabana com uma dose de 60 mg e o grupo varfarina, porém a taxa de sangramento foi menor comparativamente, quando a dose foi de 30 mg<sup>36</sup>.

Em um estudo clínico recente, cerca de 218 pacientes que tiveram implante ou reparo da válvula biológica foram designados a receber edoxabana ou varfarina por três meses, independentemente da presença ou não de fibrilação atrial. Foi observado que a incidência de morte e eventos tromboembólicos foi de zero por cento para o grupo edoxabana e 3,7% para o grupo varfarina. Já a incidência de sangramento maior foi similar entre os dois grupos<sup>37</sup>.

Nesse contexto, em uma meta-análise recente, foi constatada a superioridade dos anticoagulantes orais diretos na redução de acidente vascular encefálico ou embolia sistêmica, infarto agudo do miocárdio e hemorragia intracraniana em pacientes com fibrilação atrial e doença cardíaca valvar. Paralelamente, foi também constatado o desempenho semelhante destas drogas em comparação à varfarina, em um subgrupo de 300 pacientes com fibrilação atrial e bioprótese valvar. Estes resultados fornecem suporte para o uso clínico dos anticoagulantes orais diretos em substituição à varfarina em pacientes com fibrilação atrial, doença valvar e bioprótese para tromboprofilaxia e prevenção de eventos isquêmicos. No entanto, há a necessidade de testes futuros por meio de novos ensaios clínicos randomizados para consolidar e dar maior robustez às evidências até então obtidas<sup>17</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Por fim, através da análise comparativa dos resultados da maioria dos principais estudos realizados até o presente momento, infere-se que os anticoagulantes orais diretos, particularmente a rivaroxabana, apresentam resultados otimistas em relação aos desfechos clínicos apresentados por portadores de prótese cardíaca valvar no que tange

à eficácia e segurança.

Embora o primeiro grande estudo tenha sido suspenso precocemente pelo expressivo número de desfechos clínicos desfavoráveis apresentados por portadores de prótese valvar metálica em uso de dabigatrana e servido como base para as recomendações atuais das principais diretrizes de valvopatias contraindicarem o seu uso para este subgrupo de pacientes, um novo estudo piloto demonstrou, neste cenário, que a rivaroxabana pode ser segura, por não apresentar expressivos desfechos negativos quando comparados à varfarina.

Paralelo a isso, o estudo RIVER realizado em uma significativa amostra composta por portadores de bioprótese mitral, ao evidenciar a não inferioridade da rivaroxabana comparativamente à varfarina, pode ter relevância estatística para mudar as atuais recomendações das diretrizes neste subgrupo de pacientes. Entretanto, novos ensaios clínicos randomizados permanecem como primordiais para corroborar e dar maior robustez às evidências até então obtidas.

Em suma, conclui-se que, a depender dos futuros ensaios clínicos que possam corroborar os dados estatísticos atuais e evidenciar a eficácia e segurança da droga, os anticoagulantes orais diretos, classe reconhecida por sua vantagem farmacodinâmica e farmacocinética, podem tornar-se alternativa razoável na tromboprofilaxia de portadores de prótese cardíaca valvar mecânica e biológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nature reviews Cardiology* [Internet]. 2011 Mar [citado em 14 Jun. 2021];8(3):162–72. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2010.202>
2. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Bacelar AC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2011 [citado em 14 Jun. 2021];97(5 Suppl 1):1–67. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/KtjdLqYC9tDjXqHzQyTcwFr/?format=html>
3. Moraes RC, Katz M, Tarasoutchi F. Clinical and epidemiological profile of patients with valvular heart disease admitted to the emergency department. *Einstein* (16794508) [Internet]. 2014 Apr [citado em 14 Jun. 2021];12(2):154–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/cXtkSBDfZNPzV74cPVPZWNL/abstract/?lang=pt>
4. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* [Internet]. 2009 Feb 24 [citado em 14 Jun. 2021];119(7):1034–48. Disponível em:

- [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
5. Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, Buehler AM, Santo JAE, Berwanger O, et al. Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2019 Mar [citado em 14 Jun. 2021];112(3):292–301. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/rkp45dmDpYyZpxD6k5P5fpQ/abstract/?lang=pt>
  6. Mansur JM. Trombose de prótese valvular e tratamento trombolítico. *Revista SOCERJ* [Internet]. 2001 Jan / Fev / Mar [citado em 14 Jun. 2021];14(1):88-94. Disponível em: [http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2001\\_01/a2001\\_v14\\_n01\\_art13.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2001_01/a2001_v14_n01_art13.pdf)
  7. Pavanello R. Terapia anticoagulante nas valvopatias. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* [Internet]. 2017 [citado em 14 Jun. 2021];27(3):228-233. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-875463>
  8. Molina FT, Zanusso Júnior G. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. *SaBios* [Internet]. 2014 Aug.27 [citado em 14 Jun. 2021];9(2):75-82. Disponível em: <http://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/1263/599>
  9. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2009 Nov [citado em 14 Jun. 2021];93(5):549–54. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/PY7KxMBmx6RFw6JXR7xYhts/?lang=pt&format=pdf>
  10. Grillo A, Miranda RC. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. *Rev Med Minas Gerais* [Internet]. 2014 [citado em 14 Jun. 2021];24(8):87-95. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1685>
  11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. [The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary]. *Kardiologia polska* [Internet]. 2018 [citado em 14 Jun. 2021];76(9):1283–98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30211938/>
  12. Przeworski A, Teune H. The Logic of comparative social inquiry. *Wiley-Interscience* [Internet]. 1971 [citado em 14 Jun. 2021];73(2):311-312. Disponível em: <https://anthrosource.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1525/aa.1971.73.2.02a00050>
  13. Mendes KD, Silveira RC, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2008 Out / Dez [citado em 14 Jun. 2021];17(4):758-764. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?lang=pt&format=pdf>

14. Baudet EM, Puel V, McBride JT, Grimaud JP, Roques F, Clerc F, et al. Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* [Internet]. 1995 May [citado em 14 Jun. 2021];109(5):858–70. Disponível em: [https://www.itcvs.org/article/S0022-5223\(95\)70309-8/fulltext](https://www.itcvs.org/article/S0022-5223(95)70309-8/fulltext)
15. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum A Jr, Marques AC, et al. [Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2013 Sep [citado em 14 Jun. 2021];101(3 Suppl 3):1–95. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz\\_Antiagregantes\\_Anticoagula\\_ntes.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz_Antiagregantes_Anticoagula_ntes.pdf)
16. Gonzalez-Lavin L, Chi S, Blair TC, Lewis B, Daughters G. Thromboembolism and bleeding after mitral valve replacement with porcine valves: influence of thromboembolic risk factors. *The Journal of surgical research* [Internet]. 1984 May [citado em 14 Jun. 2021];36(5):508–15. Disponível em: [https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/0022-4804\(84\)90134-3/pdf](https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/0022-4804(84)90134-3/pdf)
17. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart (British Cardiac Society)* [Internet]. 2019 Sep [citado em 14 Jun. 2021];105(18):1432–6. Disponível em: <https://heart.bmj.com/content/105/18/1432>
18. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AI de O, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2020 Oct [citado em 14 Jun. 2021];115(4):720–75. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/ZQhHYbGRF9RM5PTb8c8M8Xs/?format=pdf&lang=pt>
19. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* [Internet]. 2021 May 7 [citado em 14 Jun. 2021]; Disponível em: [https://www.itcvs.org/article/S0022-5223\(21\)00592-4/fulltext](https://www.itcvs.org/article/S0022-5223(21)00592-4/fulltext)
20. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis MD, Hamm C, Holm PJ, et al. [2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]. *Kardiologia polska* [Internet]. 2018 [citado em 14 Jun. 2021];76(1):1–62. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29399765&lang=pt-br&site=ehost-live>
21. Eikelboom JW, Brueckmann M, Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves: reply. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* [Internet]. 2014 Mar [citado em 14 Jun. 2021];12(3):426. Disponível em: [https://journals.viamedica.pl/kardiologia\\_polska/article/view/78645](https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/78645)

22. Dewanjee MK, Gross DR, Zhai P, Lanzo S, Shim H, Park K, et al. Thrombogenicity of polyethylene oxide-bonded Dacron sewing ring in a mechanical heart valve. *The Journal of heart valve disease* [Internet]. 1999 May [citado em 14 Jun. 2021];8(3):324–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10399669/>
23. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 Feb [citado em 14 Jun. 2021];141(2 Suppl):e44S–e88S. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278051/>
24. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *Journal of clinical pharmacology* [Internet]. 2005 May [citado em 14 Jun. 2021];45(5):555–63. Disponível em: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0091270005274550>
25. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Stafford A, Whitlock RP, Weitz JI. Rivaroxaban and Dabigatran for Suppression of Mechanical Heart Valve-Induced Thrombin Generation. *The Annals of thoracic surgery* [Internet]. 2020 Aug [citado em 14 Jun. 2021];110(2):582–90. Disponível em: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(19\)31916-2/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(19)31916-2/fulltext)
26. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2016 Dec 20 [citado em 14 Jun. 2021];68(24):2670–89. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mcd&AN=27978952&lang=pt-br&site=ehost-live>
27. Durães AR, Bitar Y de SL, Lima MLG, Santos CC, Schonhofen IS, Filho JAL, et al. Usefulness and Safety of Rivaroxaban in Patients Following Isolated Mitral Valve Replacement With a Mechanical Prosthesis. *The American journal of cardiology* [Internet]. 2018 Sep 15 [citado em 14 Jun. 2021];122(6):1047–50. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109716366001?token=DEEE80269DF1EC0028E6D19E237FBC47E9838B4AD47BC91BDD3AE4C93F99F23C24DADC7DD9056C3CD5018C34F9858735&originRegion=us-east-1&originCreation=20210623022411>
28. Chan NC, Weitz JI, Eikelboom JW. Anticoagulation for Mechanical Heart Valves: Will Oral Factor Xa Inhibitors Be Effective? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* [Internet]. 2017 May [citado em 14 Jun. 2021];37(5):743–5. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.117.309223>
29. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Schonhofen IS, Travassos KSO, Pereira LV, Filho JAL, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves: Open-Label, Proof-of-Concept trial-The RIWA study. *American journal of*



- cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions [Internet]. 2021 May [citado em 14 Jun. 2021];21(3):363–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150497/>
30. Brown ML, Park SJ, Sundt TM, Schaff HV. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery [Internet]. 2012 Jul [citado em 14 Jun. 2021];144(1):108–11. Disponível em: <https://www.jtcvs.org/action/showPdf?pii=S0022-5223%2811%2900771-9>
31. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. Clinical pharmacokinetics [Internet]. 2014 Jan [citado em 14 Jun. 2021];53(1):1–16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889701/>
32. Petzold T, Thienel M, Dannenberg L, Mourikis P, Helten C, Ayhan A, et al. Rivaroxaban Reduces Arterial Thrombosis by Inhibition of FXa-Driven Platelet Activation via Protease Activated Receptor-1. Circulation research [Internet]. 2020 Feb 14 [citado em 14 Jun. 2021];126(4):486–500. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCRESAHA.119.315099>
33. Roost E, Weber A, Alberio L, Englberger L, Reineke D, Keller D, et al. Rivaroxaban in patients with mechanical heart valves: A pilot study. Thrombosis research [Internet]. 2020 Feb [citado em 14 Jun. 2021];186:1–6. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31837559&lang=pt-br&site=ehost-live>
34. Chan NC, Weitz JI, Eikelboom JW. Anticoagulation for Mechanical Heart Valves: Will Oral Factor Xa Inhibitors Be Effective? Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology [Internet]. 2017 May [citado em 14 Jun. 2021];37(5):743–5. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.117.309223>
35. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. The New England journal of medicine [Internet]. 2020 Nov 26 [citado em 14 Jun. 2021];383(22):2117–26. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2029603?articleTools=true>
36. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M, et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. Circulation [Internet]. 2017 Mar 28 [citado em 14 Jun. 2021];135(13):1273–5. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026714>
37. Shim CY, Seo J, Kim YJ, Lee SH, De Caterina R, Lee S, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery [Internet]. 2021 Feb 9 [citado em 14 Jun. 2021]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726903/>



# DISTÚRPIO DO SONO NA INFÂNCIA E O USO ABUSIVO DE TELA

## CHILDHOOD SLEEP DISORDERS AND ITS RELATIONSHIP TO SCREEN ABUSE

---

Gabriela S. Rossi<sup>1</sup>, Andreia de S. S. Moreira<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[gaby\\_rossi@hotmail.com](mailto:gaby_rossi@hotmail.com)

<sup>2</sup> Professora do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[andreiamoreira@unifeso.edu.br](mailto:andreiamoreira@unifeso.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** A televisão e os dispositivos *touchscreen* com internet surgem como um efeito calmante para facilitar a rotina diária e o cuidado infantil. No entanto, pode levar a desfechos desfavoráveis, como distúrbios do sono. Especialmente em crianças pequenas e adolescentes, o sono é de extrema importância para a maturação cerebral, aprendizagem e memória. **Objetivos:** Objetivo primário: Discutir os distúrbios do sono mais prevalentes na infância e sua relação com o aumento excessivo do uso de tela por crianças no últimos anos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica através do banco de dados Scielo, Google Scholar e PubMed. **Discussão:** Um elevado tempo gasto nas telas proporciona menos tempo disponível para dormir, maior excitação psicológica e física devido ao conteúdo da mídia, interfere na capacidade de adormecer e permanecer dormindo devido a interação social, além do impacto da luz azul brilhante das telas no ritmo circadiano e no estado de alerta. Alguns traços temperamentais podem estar correlacionado com padrões de sono irregulares e maior exposição à tela. **Conclusão:** A tecnologia pode proporcionar diversos benefícios, como facilitar a aquisição de conhecimento, informação e gerar oportunidades de comunicação. Entretanto, o uso abusivo e inadequado das tecnologias podem provocar impacto negativo na vida da criança, como gerar alterações no sono, no desenvolvimento da linguagem, habilidade cognitiva e social. A fim de evitar desfechos desfavoráveis, é importante orientar os pais quanto a limitação do uso das mídias e necessidade supervisão dos pais, assim como sugerir a criação de um local específico na casa para mídias.

**Descritores:** “Distúrbios do início e da manutenção do sono” “Distúrbio do sono” “Tempo de tela”

### ABSTRACT

**Introduction:** Television and touchscreen devices with internet emerge as a calming effect to facilitate the daily routine and child care. However, it can lead to unfavorable outcomes such as sleep disturbances. Especially in young children and adolescents, sleep is extremely important for brain maturation, appendage and memory.

**Aims:** Primary objective: To discuss the most prevalent sleep disorders in childhood and their relationship with the excessive increase in screen use by children in recent years.

**Methods:** A literature review was performed using the Scielo, Google Scholar and PubMed databases.

**Discussion:** A high amount of time spent on screens provides less time available for sleep, greater psychological and physical arousal due to media content, interferes with the ability to fall asleep and stay asleep due to social interaction, and the impact of bright blue screen light on pace circadian and alert. Some temperamental traits can be correlated with irregular sleep patterns and increased screen exposure.

**Conclusion:** Technology can provide several benefits, such as facilitating the acquisition of knowledge, information and generating communication opportunities. However, the abusive and inappropriate use of technologies can have a negative impact on the child's life, such as causing changes in sleep, language development, cognitive and social skills. In order to avoid unfavorable outcomes, it is important to advise parents on limiting the use of media and the need for parental supervision, as well as suggesting the creation of a specific place in the home for media.

**Keywords:** *“Sleep Initiation and Maintenance Disorders” “Disorder, Sleep” “Screen time”*

## INTRODUÇÃO

O uso de aparelhos eletrônicos e internet se tornou parte do dia a dia, sendo inevitável que essa evolução não afete as experiências das crianças<sup>1</sup>. Aproximadamente metade da população com dois anos de idade acessa a internet de forma frequente<sup>1</sup>. Estudo realizado na Tailândia mostra que cerca de 98% das crianças de seis meses, 95% das de um ano e 96,5% das crianças de dois assistiam televisão frequentemente<sup>1</sup>. A televisão e os dispositivos *touchscreen* com internet surgem como um efeito calmante para facilitar a rotina diária e o cuidado infantil<sup>1</sup>. No entanto, pode levar a limitação ou incapacidade da criança desenvolver seu próprio mecanismo de regulação emocional e provocar desfechos desfavoráveis<sup>2</sup>.

A Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Pediatria desaconselham o uso de dispositivos eletrônicos até dois anos de idade visto que os

prejuízos são superiores em relação aos benefícios<sup>2</sup>. O uso de telas na infância têm efeitos negativos na saúde e no desenvolvimento infantil, sendo associado a obesidade infantil, distúrbio do sono, de concentração, assim como limitação das atividades importantes como leitura ou jogo criativo<sup>2</sup>.

Os distúrbios do sono são queixas frequentes no consultório pediátrico, no entanto, em sua maioria a anamnese é a ferramenta para assegurar a benignidade do problema<sup>3</sup>. O sono é imprescindível para a saúde e o funcionamento fisiológico do indivíduo, sendo influenciada por fatores sociodemográficos e ambientais<sup>3</sup>. Especialmente em crianças pequenas e adolescentes, o sono é de extrema importância para a maturação cerebral, aprendizagem e memória<sup>4</sup>. Os hábitos diários podem interferir na duração do sono, sendo a duração mais curta associada a assistir televisão por uma hora e trinta minutos ou mais por dia<sup>5,6</sup>.

O sono inadequado na infância pode estar relacionado com problemas físico e mentais, assim como desempenho cognitivo prejudicado, desregulação da emoção, depressão, diversas lesões e risco de obesidade<sup>4,5</sup>. Assistir televisão e a presença de televisão no quarto tem sido elencados como um dos fatores que mais influenciam o sono das crianças pequenas<sup>4,5</sup>. Assistir televisão pode deslocar diretamente o tempo de sono, aumentar a excitação mental e a exposição à luz, o que pode ocasionar prejuízo no início, duração e qualidade do sono<sup>4,5</sup>. O uso de dispositivos eletrônico por crianças impacta na duração, na qualidade e na eficiência do sono<sup>7</sup>.

Devido ao grande impacto do uso de tela em relação ao sono na faixa etária pediátrica, se faz importante a instrumentação dos profissionais da saúde para o correto diagnóstico e manejo na orientação dos pais.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos primários**

Discutir os distúrbios do sono mais prevalentes na infância e sua relação com o aumento excessivo do uso de tela por crianças no últimos anos

### **Objetivos secundários**

Entender a abordagem na faixa pediátrica sobre uso abusivo de telas

## **MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão bibliográfica através do banco de dados Scielo, Google Scholar e PubMed. Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings

(MESH) terms, sendo estes: “*Sleep Initiation and Maintenance Disorders*” “*Disorder Sleep*” “*Screen time*” a fim de limitar a busca. Tais descritores foram empregados no site Pubmed, utilizando-se do operador booleano “AND”, sendo encontrados 98 publicações.

Para critério de inclusão, foram selecionados artigos disponibilizados em texto completo gratuitos, dando preferência para revisão sistemática e metanálises, no idioma inglês e português dentro de um período de 2000 a 2021 e que discorriam sobre distúrbios do sono e sua associação com o uso de telas em crianças e adolescentes. Como critério de exclusão, foram desprezados todos os artigos que não respondiam ao objetivo do estudo e estava fora do período estabelecido. Foram selecionados 17 artigos com relevância para o estudo.

## DISCUSSÃO

A primeira infância é marcada como um período crucial no crescimento e desenvolvimento do indivíduo<sup>8</sup>. Dessa forma, o tempo excessivo de uso de telas pode provocar problemas comportamentais, de linguagem, desenvolvimento cognitivo, habilidades, memória, função executiva, diminuir competência social, provocar distúrbio do sono, depressão e baixa autoestima<sup>8</sup>.

As novas mídias preenchem lacunas na necessidade de entretenimento, abandono afetivo ou pais ocupados<sup>9</sup>. No entanto, não é livre de consequências<sup>9</sup>. Os agravos pelo uso inadequado das tecnologias digitais inclui acidentes domésticos, abusos de privacidade, distúrbios de aprendizado, baixo desempenho escolar e atraso no desenvolvimento<sup>9</sup>. Cabe aos pediatras, a família, as escolas, as empresas de comunicação e tecnologia realizar ações de alfabetização midiática e mediação parenteral para utilizar as telas de forma ética, segura, saudável e educativa<sup>9</sup>.

Um estudo indiano demonstrou que cerca de 60% das crianças entre dois e cinco anos usavam dispositivos de mídia digital por mais de uma hora por dia<sup>8</sup>. Dessa forma, o estudo mostra que é necessário realizar um programa de intervenção para redução do tempo de tela para assegurar um desenvolvimento sustentável<sup>8</sup>.

O tempo de tela é um fator que provoca um sono insuficiente e de baixa qualidade<sup>10,11</sup>. Um elevado tempo gasto nas telas proporciona menos tempo disponível para dormir, maior excitação psicológica e física devido ao conteúdo da mídia, interfere na capacidade de adormecer e permanecer dormindo devido a interação social, além do impacto da luz azul brilhante das telas no ritmo circadiano e no estado de alerta<sup>10,11</sup>. Alguns traços temperamentais, como impulsividade pode estar correlacionado com

padrões de sono irregulares e maior exposição à tela<sup>10,11</sup>.

Estudos com aparelhos tecnológicos configurados com o máximo do brilho causaram supressão de melatonina significativa após duas horas de uso<sup>10</sup>. Ademais, mostraram que a luz tem efeito de alerta, variando a resposta do organismo de acordo com a duração da exposição, tempo e o comprimento de onda da luz<sup>10</sup>. Tanto a luz forte das telas e no quarto promovem a supressão fisiológica do hormônio promotor do sono, a melatonina<sup>10</sup>.

O padrão do sono varia de acordo com a faixa etária<sup>3</sup>. O recém-nascido (RN) apresenta padrão do sono de acordo com ritmo ultradiano (menos que 24 horas) e após o período neonatal, apresenta ritmo circadiano (equivalente a 24 horas)<sup>3</sup>. O RN têm três a quatro horas de sono contínuo intercalado por cerca de uma hora de despertar tendo alternância do estágios do sono a cada 50 a 60 minutos iniciando com sono REM e quanto mais prematuro maior duração do tempo em sono REM<sup>3</sup>. Após o primeiro mês de vida, os períodos de sono noturno se tornam mais longos<sup>3</sup>. No terceiro até o sexto mês de vida, o sono começa na fase NREM e não ultrapassa 20 minutos de sono ininterrupto<sup>3</sup>. No entanto, aos seis meses apresenta com cerca de seis horas de sono contínuo. Entre 9 a 10 meses, o lactente dorme em média 9 a 10 horas por noite e 2 a 3 horas por dia<sup>3</sup>. Aos 12 meses, apresenta uma permanência de 1 a 2 sestas diurnas<sup>3</sup>. Entre dois e três anos ocorrem longos períodos de sono noturno, sendo cerca de 10 horas e uma ou duas sestas diurnas que não excedem duas horas<sup>3</sup>. Aos três, só é necessária a sesta a tarde e atinge percentual máximo de sono REM em cerca de 25% do tempo total do sono, semelhante ao adulto<sup>3</sup>. Aos cinco anos o sono noturno está consolidado e não há mais sono diurno<sup>3</sup>. Entre cinco e dez anos de idade existe diminuição gradativa do tempo total em sono, aproximando do padrão do adulto, que é de cerca de 8 horas. Na adolescência tende a reduzir o sono noturno (em média 7 horas)<sup>3</sup>.

A *National Sleep Foundation* recomenda que para cada ciclo de 24 horas, os RN obtenham 14 a 17 horas de sonos, os bebês de 4 a 11 meses tenham 12 a 15 horas de sono e as crianças de um a dois anos 11 a 14 horas e os pré escolares (3 a 5 anos) tenham 10 a 13 horas de sono<sup>12</sup>.

Os distúrbios do sono são queixas frequentes no consultório pediátrico<sup>11,13</sup>. Portanto, o pediatra deve dar relevância a identificação do problemas de sono a fim de atuar sobre os fatores de risco modificáveis, como o uso de telas na hora de dormir,

presença de TV no quarto<sup>11,13</sup>.

De acordo com a classificação internacional dos distúrbio do sono existem sete categorias principais sendo estas: insônia, distúrbio respiratórios relacionados ao sono, hipersonias de origem central, distúrbios do ritmo circadiano de sono e vigília, parassonias, distúrbios do movimento relacionados ao sono e outros<sup>13</sup>.

A insônia é o distúrbios do sono mais prevalente na faixa etária pediátria, acomete até 30% das crianças e é definido como dificuldade de início ou manutenção do sono como dificuldade em iniciar o sono sem a intervenção dos pais ou cuidadores em ambiente propício para o início do sono, ou seja, sem televisão, smartphones, tablets na hora de dormir<sup>13</sup>. Constitui-se um pilar do tratamento as estratégias envolvidas na higiene do sono, inclui horário regular de início do sono, restrição de alimentos estimulantes, rotinas positivas com atividade tranquila e prazerosa antes do horário de dormir<sup>13</sup>. As mídias eletrônicas devem ser evitadas ao menos uma hora antes de dormir onde o sono tem que iniciar na cama em um quarto com temperatura e luminosidade adequada. Ademais, faz parte do tratamento a terapia comportamental, anti-histamínicos, clonidina, melatonina, L-5 hidroxitriptofano e zolpidem na adolescência<sup>13</sup>.

A Academia Americana de Pediatria aconselhou que dos 18 meses aos 2 anos de idade, deve introduzir a tecnologia com supervisão a fim de evitar consumo próprio da criança<sup>2</sup>. Ademais, antes dos 18 meses, o único tipo de exposição de tela recomendado é o bate papo por vídeo<sup>2</sup>. Após os 2 anos de idade a exposição à mídia não é recomendada por mais de uma hora por dia. No entanto, sabe-se que o uso da mídia em momentos específicos como na realização de procedimentos médicos ou viagens aéreas são estratégias de excelência para acalmar a criança<sup>2</sup>.

O uso das telas apresenta diversos benefícios, inclui aquisição de conhecimento em uma idade precoce, acesso a informações e a criação de oportunidades de comunicação, entretanto, também exercem um impacto negativo no indivíduo, como provoca distúrbio de sono, obesidade, alteração do padrão alimentar além de provocar sintomas de depressão, má qualidade de vida e sedentarismo<sup>14</sup>. Existem diversos estudos que mostram que a exposição a telas digitais podem afetar negativamente o ritmo circadiano e o sono<sup>14</sup>.

Durante infância tem sido cada vez mais frequente o uso de tecnologias, no entanto, ainda não são reguladas no Brasil de acordo com padrões e critérios para desenvolvimento cognitivo e emocional de forma adequada<sup>9</sup>. Sabe-se que nenhum dos



aparelhos substituem o contato, o apego e o afeto humano<sup>9</sup>. Em crianças pequenas a distração passiva com telas é diferente de brincar ativamente e do contato com a família, sendo este contato fundamental para desenvolver linguagem, habilidade cognitiva e social<sup>9</sup>.

A Sociedade Brasileira de Pediatria publicou diversas recomendações sobre o uso de telas nas crianças e adolescentes (**Quadro 1**).

Quadro 1: Recomendações sobre o uso de telas para crianças e adolescentes

Viver com saúde junto com as crianças e adolescente fora das telas com robôs e algoritmos
Evitar a exposição de crianças menores de dois anos às telas sem necessidade
Deve-se limitar o tempo de telas ao máximo em uma hora por dia com supervisão dos responsáveis no caso de crianças com idades entre dois e cinco anos
Limitar o tempo de telas ao máximo em uma hora a duas horas por dia com supervisão dos responsáveis no caso de crianças com idades entre seis a dez anos
Entre onze e dezoito anos, deve-se limitar o tempo de telas e jogos de videogames a duas a três horas por dia sem permitir que vire a noite jogando
Não permitir que as crianças e adolescente fiquem isolados nos quartos com aparelhos tecnológicos, sempre estimular o uso nos locais comuns
Banir uso de telas durante refeições e desconectar uma a duas horas antes de dormir
Oferecer alternativas para atividades esportivas, exercícios ao ar livre ou em contato direto com a natureza
Não postar fotos das crianças e adolescentes em redes sociais públicas
Criar regras saudáveis, de segurança com senhas e filtros apropriados para uso de equipamentos e aplicativos digitais com momento de desconexão e compartilhar com a família
Evitar encontros com desconhecidos online ou off-line
Estimular a mediação parenteral das famílias e alfabetização digital com regras nas escolas para uso seguro das tecnologias
Banir o consumo de conteúdos ou vídeos com teor de violência, abusos, exploração sexual, nudez, pornografia ou produções inadequadas e danosas ao desenvolvimento cerebral e mental. É recomendado que os pais e responsáveis consultem a ferramenta de Classificação Indicativa promovida pelo Ministério da Justiça e Cidadania dos jogos, filmes, vídeos e outros conteúdos para criança fazer uso.
Identificar, avaliar e diagnosticar o uso inadequado precoce, excessivo, prolongado, problemático ou tóxico de crianças e adolescentes para tratamento e intervenções imediatas e prevenção da epidemia de transtornos físicos, mentais e comportamentais associados ao uso problemático e à dependência digital
Respeitar as leis de proteção social e do uso seguro e ético das tecnologias

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>9</sup>

A Sociedade Brasileira de Pediatria elenca alguns fatores de risco á nível de contexto familiar que podem estar relacionadas com uso abusivo de telas em crianças **(Quadro 2)**.

Quadro 2: Principais fatores de risco e fatores de proteção no contexto familiar de crianças e adolescentes na era digital

Fatores de risco	Fatores de proteção
Falta de afeto e abandono	Diálogo e respeito
Falta de limites	Regras claras de convivência
Negação dos comportamentos inadequados dos filhos	Modelos referenciais e saudáveis de identificação
Violência familiar	Olhar de cuidados
Família disfuncional	Oportunidades e alternativas mais saudáveis
Episódios frequentes de estresse tóxico	Desenvolvimento de valores éticos
Uso de álcool e drogas	Não uso de álcool e drogas
Falta de suporte e apoio	Apoio e resiliência familiar

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>9</sup>

Um estudo utilizando modelos transversais mostrou que a maior visualização de TV, principalmente no quarto foi associada a menor duração de sono, e cada hora adicional de exibição de TV foi associada a 3 minutos a menos por dia de sono aos 6 meses, 2 minutos a menos por dia em 3 anos e 6 minutos a menos por dia em 7 ano<sup>5</sup>. Nos modelos longitudinais foi relevado que cada hora adicional por dia média de TV ao longo da vida estava associada a 7 minutos a menos de sono por dia<sup>5</sup>.

Foi apresentado estudo que ter uma televisão no quarto de uma criança foi associada a diminuição de 31 minutos na duração do sono<sup>4</sup>. Uma revisão sistemática demonstrou que cerca de 90% dos estudos publicaram mostraram associação adversa do sono com o uso de tela, sendo a televisão menos implicada nos resultados alterados<sup>10</sup>.

Em uma revisão sistemática que englobou um estudo longitudinal e quatro estudos transversais mostrou que no estudo longitudinal, a maior duração do sono aos quatros anos de idade foi associada a menos tempo de televisão e uso do computador aos seis anos de idade, no entanto, nos estudos transversais, a curta duração do sono foi associada a tempo gasto assistindo televisão<sup>12</sup>. Realizaram um estudo longitudinal

com 150 pais de bebês de 22 e 26 meses no Reino Unido e descobriu que o uso de mídia pelos pais para acalmar os bebês estava associada a uma latência maior para adormecer, além disso mais exposição à mídia estava associada a menos sono noturno<sup>15</sup>.

Pesquisa mostra que quanto mais dispositivos estavam disponíveis nos quartos das crianças maior era o relato de adormecimento mais tarde com menor duração à noite e maior quantidade de cochilos durante o dia. Os achados correlacionaram o uso de telas com menor regulação dos padrões de sono<sup>11</sup>.

Uma revisão sistemática que demonstrou que o uso de dispositivos para a hora de dormir foi associado a um aumento do risco de ter quantidade inadequada de sono, má qualidade do sono e sonolência diurna excessiva. A presença de dispositivos de mídia no quarto mesmo sem o uso também foi associado a esses resultados prejudiciais a saúde do indivíduo<sup>16</sup>.

Foi realizado um estudo com 715 bebês e crianças pequenas entre 6 e 36 meses no Reino Unido mostrou associação significativa entre a frequência de uso da tela sensível ao toque e a quantidade de sono que inclui duração total reduzida, duração reduzida da noite e aumento do sono diurno e início do sono mais longo (maior tempo gasto para adormecer). Além disso, o aumento da exposição à TV de fundo também foi associado à redução do sono diurno<sup>17</sup>.

No caso de crianças pequenas, o uso de dispositivos com telas sensível ao toque no quarto pode adiar o sono para brincar ou procurar o dispositivo quando estão inquietas à noite<sup>17</sup>.

A realização de pesquisas mostrou que o uso diário de um *tablet* ou *smartphone* aumentou uma relação com um tempo total de sono mais curto e uma latência de início de sono mais longa independente de outros fatores<sup>11</sup>.

Diversos estudos mostram que o uso de dispositivos eletrônicos antes de dormir está relacionado a mais terrores noturnos e problemas de sono, assim como o tempo de tela por mais de 2 horas por dia mostrou estar intimamente relacionado ao comportamento sedentário de crianças pré-escolar, a relação negativa da socialização e do desempenho escolar, além de atraso no desenvolvimento da linguagem e cognitivo. Os níveis mais altos de tempo de tela aos 24 e 36 meses foram associados ao baixo desempenho em testes de triagem de desenvolvimento<sup>2</sup>.

Pesquisas mostraram um estudo realizado na Itália através de um questionário

sobre atitudes e práticas dos pais em relação ao uso de tecnologias digitais nos filhos menores de cinco anos a qual demonstrou que cerca de 30% dos pais usam tecnologias digitais para manter os filhos calmos antes do primeiro ano de idade e a taxa aumenta para 50% antes dos dois anos de idade<sup>11</sup>.

Estudos mostraram que o uso de tela para regular o sofrimento infantil e distrair a criança mostrou impacto na habilidade de autossuficiência da criança, como no caso o tempo para adormecer e na duração do sono<sup>11</sup>.

Estudos verificaram que o uso de dispositivo de vídeo próxima a hora de dormir na infância estava relacionado a um sono curto. Além disso, associou que a presença de TV no quarto foi associado a sono não ideal<sup>11</sup>. Um estudo demonstrou que a presença de eletrônicos no quarto e o uso frequente na hora antes de dormir foram associados negativamente com duração, qualidade e eficiência do sono e positivamente com o peso<sup>7</sup>.

O grande impacto da mídia no sono do indivíduo, principalmente a presença de tela no quarto da criança mostra a possibilidade de considerar um local específico da casa que seja dedicado ao uso de mídia, separado do espaço onde as crianças brincam e dormem<sup>11</sup>.

A introdução da tecnologia tem que ser integrada de forma segura para o crescimento da criança a depender da idade<sup>2,11</sup>. Dessa forma, o uso de eletrônico pode até ser benéfico e contribuir para melhores resultados sociais e de linguagem, porém o uso de mídia de baixa qualidade, impróprio e não supervisionado está associado a distúrbio do sono, sedentarismo e piores resultados comportamentais e cognitivos<sup>2,11</sup>.

## **CONCLUSÃO**

O uso de telas foi incorporado no cotidiano de todos os indivíduos. A tecnologia pode proporcionar diversos benefícios, como facilitar a aquisição de conhecimento, informação e gerar oportunidades de comunicação. Entretanto, o uso abusivo e inadequado das tecnologias podem provocar impacto negativo na vida da criança, como gerar alterações no sono, no desenvolvimento da linguagem, habilidade cognitiva e social.

A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda evitar exposição de crianças menores de dois anos às telas e permite o uso de telas no máximo em uma hora por dia sob supervisão nos casos de crianças com dois e cinco anos. A fim de evitar desfechos desfavoráveis, é importante orientar os pais quanto a limitação do uso das mídias e a

necessidade supervisão dos pais, assim como sugerir a criação de um local específico na casa para mídias.

Em crianças, a insônia é o distúrbio mais prevalente a qual um dos pilares do seu manejo é a orientação aos pais quanto a higiene do sono. Em relação a higiene do sono, o uso de mídias eletrônicas tem que ser evitada pelo menos uma hora antes de dormir. Ademais, existem diversos estudos que mostram que o uso de dispositivos eletrônicos antes de dormir está relacionado a terrores noturnos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruangdaraganon N, Chuthapisith J, Mo-suwan L, Kriweradechachai S, Udomsubpayakul U, Choprapawon C. Television viewing in Thai infants and toddlers: impacts to language development and parental perceptions. *BMC Pediatr.* 2009;9:34.
2. Rocha B, Nunes C. Benefits and damages of the use of touchscreen devices for the development and behavior of children under 5 years old—a systematic review. [Psicol Reflex Crit.](#) 2020 Dec; 33: 24
3. Nunes ML. Distúrbios do sono. *Jornal de Pediatria.* 2002;8(1).
4. Yip T, Cheon YM, Wang Y, Deng WQ, Seligson AL. Sociodemographic and environmental factors associated with childhood sleep duration. *Sleep Health.* 2020;6(6):767-777.
5. Cespedes EM, Gillman MW, Kleinman K, Rifas-Shiman SL, Redline S, Taveras EM. Television viewing, bedroom television, and sleep duration from infancy to mid-childhood. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1163-e1171.
6. Fumo-Dos-Santos C et.al. Sleep duration on a population of children referred to sleep study – crros- sectional data from 2003 to 2009. *Sleep Sci.* 2019; 12 (4); 272-278.
7. Dube N, Khan K, Loehr S, Chu Y, Veugelers P. The use of entertainment and communication technologies before sleep could affect sleep and weight status: a population-based study among children. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):97.
8. Kaur N, Gupta M, Malhi P, Grover S. A Multicomponent Intervention to Reduce Screen Time Among Children Aged 2-5 Years in Chandigarh, North India: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2021;10(2):e24106
9. Sociedade Brasileira de Pediatria. Grupo de Trabalho Saúde na Era Digital. #Menos telas #Mais Saúde. Manual de Orientação. SBP, dezembro de 2019. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/\\_22246c-ManOrient\\_\\_\\_MenosTelas\\_\\_\\_MaisSaude.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22246c-ManOrient___MenosTelas___MaisSaude.pdf).
10. Hale L, Guan S. Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: a systematic literature review. *Sleep Med Rev.* 2015;21:50-58
11. Bellagamba F, Presaghi F, Di Marco M, D'Abundo E, Blanchfield O, Barr R. How Infant and Toddlers' Media Use Is Related to Sleeping Habits in Everyday Life in Italy. *Front Psychol.* 2021;12:589664.

12. Chaput JP, Gray CE, Poitras VJ, et al. Systematic review of the relationships between sleep duration and health indicators in the early years (0-4 years). *BMC Public Health*. 2017;17(Suppl 5):855.
13. El halal CS, Nunes ML. Distúrbios do sono na infância. *Residência Pediátrica* 2018;8(supl 1):86-92
14. Rasmussen MGB, Pedersen J, Olesen LG, et al. Short-term efficacy of reducing screen media use on physical activity, sleep, and physiological stress in families with children aged 4-14: study protocol for the SCREENS randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2020;20(1):380
15. Benita N., Gordon-Hacker A., Gueron-Sela N. (2020). Sleep through toddlerhood, the distinct roles of overall media use and use of media to regulate child distress. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2020.
16. Carter B, Rees P, Hale L, Bhattacharjee D, Paradkar MS. Association Between Portable Screen-Based Media Device Access or Use and Sleep Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1202-1208.
17. Cheung CH, Bedford R, Saez De Urabain IR, Karmiloff-Smith A, Smith TJ. Daily touchscreen use in infants and toddlers is associated with reduced sleep and delayed sleep onset. *Sci Rep*. 2017;7:46104.



# TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA) E COVID-19

## AUTISM SPECTRUM DISORDER AND COVID-19

*Daniele M. Rocha<sup>1</sup>; Andreia S. S. Moreira<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos [mirandarochadaniele@gmail.com](mailto:mirandarochadaniele@gmail.com)

<sup>2</sup> Professora do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos [andreiamoreira@unifeso.edu.br](mailto:andreiamoreira@unifeso.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento no qual a intervenção precoce e constante pode melhorar o prognóstico. A prevalência estimada de TEA em 2020 foi de 18,5 por 1.000 crianças de 8 anos, ou seja, uma a cada 54 indivíduos e mais prevalente 4,3 vezes em meninos do que meninas. **Objetivos:** Apresentar medidas capazes de minimizar o impacto da pandemia da infecção do COVID-19 no neurodesenvolvimento do indivíduo portador de TEA. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica não sistemática de literatura através do banco de dados Scielo, Google Scholar, LILACS e PubMed. **Discussão:** As medidas restritivas relacionadas à pandemia, trouxe diversos desafios para pacientes com TEA e seus familiares. A escola, os trabalhos e a abordagem multiprofissional para este indivíduo passaram a ser realizados de forma virtual por meio de mídias eletrônicas e sociais. Além de gerar um quadro de ansiedade pela situação nova e incerta e pelas modificações das relações interpessoais, de trabalho, escolar e do próprio núcleo familiar. No contexto de pandemia, a família se destaca como a principal figura no processo e construção dos campos de experiência dos filhos com TEA. Sendo assim a orientação da família é o ponto chave para o desenvolvimento das habilidades dos indivíduos com este diagnóstico. **Conclusão:** O cenário atual de pandemia por infecção por coronavírus trouxe alterações da rotina com inserção de práticas de higiene e de distanciamento/isolamento social. É vasto o impacto da pandemia na população autista. No entanto, existem medidas que podem ser utilizadas pelos familiares para diminuir o estresse e a irritabilidade em tempos de pandemia.

**Descritores:** “Transtorno do espectro autista” “Infecções por Coronavírus” “Transtorno Autístico”

### ABSTRACT

**Introduction:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental

disorder in which early and constant intervention can improve the prognosis. The estimated prevalence of ASD in 2020 was 18.5 per 1,000 children aged 8 years, that is, one in every 54 individuals and 4.3 times more prevalent in boys than girls. **Aims:** To present measures capable of minimizing the impact of the COVID-19 infection pandemic on the neurodevelopment of individuals with ASD. **Methods:** This is a non-systematic literature review of literature using the Scielo, Google Scholar, LILACS and PubMed databases. **Discussion:** The restrictive measures related to the pandemic brought several challenges for patients with ASD and their families. The school, the work and the multidisciplinary approach for this individual started to be carried out virtually through electronic and social media. In addition to generating a picture of anxiety about the new and uncertain situation and the changes in interpersonal, work, school and family relationships. In the context of a pandemic, the family stands out as the main figure in the process and construction of the fields of experience of children with ASD. Thus, family orientation is the key to developing the skills of individuals with this diagnosis. **Conclusion:** The current scenario of pandemic infection by coronavirus brought changes to the routine with the insertion of hygiene practices and social distancing/isolation. The impact of the pandemic on the autistic population is vast. However, there are measures that can be used by family members to reduce stress and irritability in times of pandemic.

**Keywords:** “Autism Spectrum Disorder” “Coronavirus Infections” “Autistic Disorder”

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento que não tem cura, no entanto, a intervenção precoce e constante pode melhorar o prognóstico<sup>1,2,3</sup>. É caracterizado por deficiência na comunicação e interação social somado a comportamentos e/ou interesses repetitivos ou restritos<sup>1,2,3</sup>.

De acordo com Organização Mundial de Saúde, a prevalência global de TEA é em torno de 1,5%, com predomínio do sexo masculino<sup>4</sup>. A prevalência estimada de TEA em 2020 foi de 18,5 por 1.000 crianças de 8 anos, ou seja, uma a cada 54 indivíduos e mais prevalente 4,3 vezes em meninos do que meninas<sup>5</sup>. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS 2017) estima-se que a cada grupo de 160 crianças uma tem TEA, no entanto, em muitos países pobres a incidência de TEA é desconhecida<sup>6</sup>. O número de TEA vem aumentando à nível global devido ao aumento da conscientização sobre o assunto e dos critérios e instrumentos para diagnóstico<sup>6</sup>. Uma análise de 476

matérias em quatro veículos de mídia de circulação nacional feita no período de 2000 e 2012 mostrou aumento significativo no número de matérias sobre autismo<sup>7</sup>.

O médico generalista tem que estar informado a respeito dos sinais de alertas, estes são vistos principalmente com 6 meses (poucas expressões faciais, baixo contato ocular, ausência de sorriso social e baixo engajamento sociocomunicativo), 9 meses (não realiza troca de turno comunicativa, não balbucia mamã/papá”, não olhando quando chamado e nem para onde o adulto aponta e poucas ou ausências de imitações) e 12 meses (ausência de balbucios e nem fala mamãe/papai, sem gestos convencionais, ausência de atenção compartilhada) no entanto, em qualquer idade, se o indivíduo apresentar perda da habilidade sugere autismo<sup>1</sup>. O diagnóstico precoce e por consequente a intervenção precoce é um fator importante para evolução, possibilitando avanços no desenvolvimento das crianças<sup>6</sup>.

O TEA origina-se no primeiro ano de vida e é causada por uma interação entre fatores genéticos e ambientais, como idade avançada dos pais na concepção, negligência dos cuidados, exposição a medicações no período pré-natal e nascimento prematuro e baixo peso. Este transtorno é frequentemente associado a distúrbios psiquiátricos ou outras condições médicas como epilepsia e condições genéticas<sup>1</sup>.

O período de pandemia devido a infecção pelo coronavirus (COVID-19) trouxe uma necessidade de distanciamento social a fim de evitar propagação do contágio. Este momento de instabilidade impôs alterações no dia a dia de toda sociedade, não sendo diferente para os portadores de TEA e seus familiares, assim, por estes serem tão mais sensíveis à mudanças, se faz necessário a apresentação de estratégias aos familiares dos indivíduos com TEA para minimizar o impacto deste momento atual no desenvolvimento dos autistas.

## **OBJETIVOS**

### **Primário**

Apresentar medidas capazes de minimizar o impacto da pandemia da infecção do COVID-19 no neurodesenvolvimento do indivíduo portador de TEA

### **Secundário**

Ilustrar diagnóstico e o manejo do indivíduo com autismo em tempos normais

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliográfica não sistemática de literatura através do

banco de dados Scielo, Google Scholar, LILACS e PubMed. Os descritores foram alcançados pelo *Medical Subject Headings (MESH)* terms, sendo estes: “*Autism Spectrum Disorder*”, “*Coronavirus infections*”, “*AutisticDisorder*”. Tais descritores foram empregados no site Pubmed, utilizando-se do operador booleano “AND” a fim de limitar a busca, sendo encontrados 18 publicações.

Para critério de inclusão, foram selecionados artigos gratuitos, especialmente revisões sistemáticas e metanálises no idioma português e inglês que discorriam sobre a relação do TEA com infecção pelo coronavírus. Como critério de exclusão, foram desprezados todos os artigos que não pertencia aos critérios de inclusão, não respondiam aos objetivos e os artigos publicados fora do período estabelecido. Portanto, foram selecionados 17 artigos com relevância para o estudo.

## DISCUSSÃO

O TEA pode se apresentar de forma heterogênea e suas características vão influenciar no manejo do indivíduo<sup>4</sup>. O diagnóstico é realizado baseada nos critérios do DSM-V (**Quadro 1**). Pode ser associado com frequência a comorbidades psiquiátricas, por exemplo o transtorno de oposição desafiante (TOD), transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), deficiência intelectual (DI), ansiedade e clínicas como alteração do sistema imune, alterações gastrointestinais, transtorno do sono e epilepsia<sup>4</sup>.

Quadro 1: Diagnóstico de TEA de acordo com DSM-V

<p><b>Déficit persistente na comunicação e interação social em múltiplos contextos:</b> dificuldade para estabelecer uma conversa normal, compartilhamento reduzido de interesses, emoção ou afeto, dificuldade para iniciar ou responder a interações sociais; déficit no comportamento não verbal expressado por anormalidade no contato visual e linguagem corporal, déficit na compreensão e uso de gestos, ausência de expressão facial; déficit para desenvolver, manter e compreender relacionamentos que pode ser identificado pela dificuldade de estabelecer vínculos, compartilhar brincadeira e sem interesse por pares.</p>
<p><b>Padrões restritos e repetitivos do comportamento, interesses ou atividades:</b> Movimentos estereotipados, uso inadequado de objetos (alinha ou gira objetos por exemplo), alterações da linguagem expressiva como ecolalia, fala repetitiva ou estereotipada, dificuldade com mudanças, tem padrões ritualizados, interesses fixos e restritos, perseverança, hiper ou hiporeatividade a estímulos sensoriais (barulho, cheiro, toque, fixação por luzes).</p>
<p>Presença de sintomas precocemente no período do desenvolvimento.</p>
<p>Sintomas causam prejuízos clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou outras áreas da vida do indivíduo.</p>

Fonte: Departamento Científico de Neurologia<sup>4</sup>

O primeiro caso de COVID-19 foi identificado pela OMS a partir de um relatório

da cidade de Wuhan na China no dia 31 de dezembro de 2019, e após um mês foi decretado emergência internacional de saúde pública<sup>4,8,9,10</sup>. Foram adotadas medidas restritivas como distanciamento e/ou isolamento social, uso de máscaras, medidas de higiene (higienização das mãos, uso de álcool 70%) e no geral, alteração no dia a dia a fim de evitar propagação do vírus e colapso dos serviços de saúde<sup>4,8,9,10</sup>.

Os indivíduos com TEA são introspectivos e tendem a se isolar em ambientes desconhecidos, no entanto, desenvolvem com quem conquista suas confianças e quando estimulados<sup>11</sup>. Em tempos de pandemia, a rotina de acompanhamento com equipes interdisciplinares ficou comprometida, precisando que uma nova rotina fosse estabelecida<sup>11</sup>. Para criar uma nova rotina é necessárias atividades prazerosas e que gastem energia para que sejam acalmados até que aceitem e acostumem com essa nova rotina, respeitando os momentos de recusa<sup>11</sup>.

As medidas restritivas relacionadas à pandemia, trouxeram diversos desafios para pacientes com TEA e seus familiares<sup>3,4</sup>. A escola, os trabalhos e a abordagem multiprofissional para este indivíduo passaram a ser realizados de forma virtual por meio de mídias eletrônicas e sociais<sup>3,4</sup>. Além de gerar um quadro de ansiedade pela situação nova e incerta e pelas modificações das relações interpessoais, de trabalho, escolar e do próprio núcleo familiar<sup>3,4</sup>.

No contexto de pandemia, a família se destaca como a principal figura no processo e construção dos campos de experiência dos filhos com TEA<sup>6</sup>. Sendo assim a orientação da família é o ponto chave para o desenvolvimento das habilidades dos indivíduos com este diagnóstico<sup>6</sup>.

A Sociedade Brasileira de Pediatria forneceu dicas para os pais de indivíduos com TEA nos momentos de pandemia (**Quadro 2**)<sup>12</sup>.

Quadro 2: Dicas para os pais com TEA no momento de pandemia

Devem realizar momentos de diálogo para discussão das atividades prioritárias do dia a dia, das necessidades básicas do lar, da divisão de tarefa e obrigações, assim como organizar horários de trabalho de cada um e intercalar os períodos para as tarefas da casa e crianças.
Discutir em família o papel de cada um em fornecer o suporte para evitar o estresse tóxico em crianças e adolescentes com TEA.
Ensinar como higienizar a mão e os cuidados diários. Orientar como espirrar com proteção, como utilizar os utensílios, evitar contato físico e como se cuidar.
Conversar sobre a situação atual, dando abertura para que as crianças e adolescentes com TEA possam expressar seus sentimentos e suas dúvidas.

Realizar planejamento de agenda dos filhos, juntamente com eles, respeitando o limite da rotina saudável e o ócio criativo.
Manter a dieta e ingestão de líquidos adequada para ajudar no crescimento, prevenir a doença e ajudar na formação da arquitetura cerebral.
Intercalar períodos de atividades físicas dentro do lar em mais de um horário nos turnos e fazer atividade em conjunto pais e filhos. Estimular a criança a ser criativo para realizar atividades em casa como circuitos feitos com travesseiros.
Estimular atividade no quintal, varanda ou locais arejados do lar.
Usar tecnologia a favor, definindo horários para jogos online com amigos e videoconferências com os avós como momento de descontração, por exemplo.
Inserir as crianças e adolescentes nas tarefas domésticas de forma prazerosa e incentivar o ensino colaborativo supervisionado enquanto realiza as atividades, respeitando capacidade de cada um.
Orientar as crianças para respeitar o momento de trabalho dos adultos. Sincronizar o horário com agenda de filme ou alguma atividade sem supervisão.
Reservar um a dois momentos para que os adultos possam se atualizar sem expor crianças a conteúdos inadequados.
Incluir pausas na agenda para que a família fique unida, como tentar realizar refeições juntos abordando temas construtivos e praticar técnicas de atenção plena e relaxamento
Ser o modelo de comportamento que o filho espera, evitando excesso de tela, mantendo lar harmonioso e demonstrando como lidar com equilíbrio em situações adversas
Conversar que o momento não é de férias e sim um período de reorganização transitória que todos devem cumprir

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>12</sup>

O uso da máscara em crianças e adolescentes com TEA com comprometimento intelectual e sensorial pode gerar sofrimento e crise, sendo assim, prefere-se realizar os demais cuidados e intensificação dos que são mais bem aceitos para esta população<sup>9</sup>. No caso que a máscara seja uma possível medida a ser utilizada, pode-se garantir o uso de tecido mais maleável e textura suave com elásticos mais alargados ou presos a algum adereço como arcos ou faixas<sup>9</sup>. Embora seja recomendado o uso de máscaras, em caso de impossibilidade de uso, o direito ao não uso da máscara é garantido por lei ao indivíduo com TEA<sup>13</sup>.

Os autistas são mais resistentes às mudanças do que a população em geral, as alterações do dia a dia podem causar sofrimento emocional e mudanças de comportamento, como agressividade, irritabilidade, agitação e ansiedade ou até mesmo isolamento, aumento de estereotípias e elevação do nível de estresse<sup>8</sup>. Portanto, é de



extrema importância um esforço maior dos familiares para manter uma rotina diária<sup>8</sup>.

No caso de intenso sofrimento, as famílias podem flexibilizar dando preferência para saída em locais abertos e em horários de menos movimentos nas ruas, para que possam caminhar ao ar livre e permitir que o indivíduo explore ambientes externos à sua casa, sempre garantindo segurança e proteção necessário<sup>9</sup>.

Os indivíduos com TEA não são elencados como população de risco para complicações e morte por COVID-19, no entanto, apresentam risco aumentado para contrair esta doença, visto que apresentam hiperreatividade sensorial, a qual exploram pelo olfato, colocam objetos na boca e também dificuldade na adoção das medidas preventivas<sup>4,8,11</sup>. As crianças com TEA foram impostas a situações que podem provocar sofrimento adicional a elas e aos familiares<sup>4,8,11</sup>.

A fim de enfrentar esta situação de pandemia, cabe aos familiares elucidarem os acontecimentos atuais, assim como as medidas de etiqueta respiratória e regras de higiene<sup>3,4,8</sup>. Para isto, orienta-se que as informações devem ser dadas para as crianças não verbais de forma visual (figuras, ilustrações, filmes com desenhos) e para crianças verbais de forma objetiva e concreta, evitando o uso de mensagens abstratas ou subliminares<sup>3,4,8</sup>. Deve-se evitar assustá-los com detalhes em excesso ou tonalidade alarmista. Recomenda-se que seja feito um preparo com a criança para as mudanças inevitáveis<sup>8</sup>.

Os autistas com inteligência normal ou acima da média são mais suscetíveis ao estresse e por consequência, desenvolvimento de ansiedade e depressão<sup>8</sup>. Sendo assim, os familiares devem ficar atentos e caso necessário buscar ajuda com um profissional<sup>8</sup>. Em contrapartida, os autistas graves e com maiores comorbidades pode apresentar uma dificuldade maior do entendimento do cenário atual, e neste caso os familiares devem ter paciência para repetir as explicações das medidas restritivas e de higiene<sup>8</sup>.

A rotina permite que a criança autista planeje mentalmente as atividades a serem realizadas, e por consequente, traz previsibilidade e conforto para o indivíduo<sup>4,8,14</sup>. Portanto, é válido o uso de planejamento da rotina diária dentro de casa como manter horário para dormir, comer, tomar banho, usar o banheiro<sup>4,8,14</sup>. Este planejamento pode ser ordenado por escrito ou por imagem como desenho, figurinhas para o entendimento e deve ser sempre adequado para realidade familiar, incluindo a criança na rotina e tendo uma certa flexibilidade<sup>4,8,14</sup>.

Deve-se contextualizar as realidades diversas na vida de cada criança e adolescentes e mostrar as adversidades especificar que surgiram no cenário atual de pandemia, de certa forma vai amenizar os sentimentos que podem gerar desorganização emocional<sup>9</sup>.

Inserir a criança autista nas atividades domésticas, variam de acordo com a faixa etária. No caso de crianças de 2 a 3 anos, pode-se estimular a guardar os brinquedos, sapatos, tirar prato da mesa, colocar roupa suja no cesto, limpar pequenas superfícies, colocar guardanapos na mesa, tirar a própria roupa<sup>14</sup>. As crianças com 4 a 5 anos podem arrumar a cama, colocar roupa na máquina, guardar roupa e parte da louça, tirar pó dos móveis, regar plantas<sup>14</sup>. As crianças com 6 a 8 anos podem lavar louça, pôr e retirar a mesa, tirar o lixo da casa, varrer, arrumar o quarto<sup>14</sup>. As crianças com 9 a 11 anos já podem preparar lanches rápidos, limpar móveis, espelhos, troca roupa de cama, cuidar de animais de estimação e as de 12 a 14 anos podem limpar banheiros, passar pano no chão, cuidar das plantas<sup>14</sup>.

Os planejamentos das atividades escolares devem ser feitos sem rigidez ou cobranças exageradas<sup>8</sup>. Em caso de apoio especializado ou vídeo aula por vídeo chamada, recomenda-se que seja realizado no mesmo horário que o habitual quando a criança frequentava a escola<sup>8</sup>. Pode-se manter hábitos de vestir a criança com uniforme escolar, preparar lanche, pausar para o intervalo da aula, manter contato com as outras crianças por telefone<sup>8</sup>.

O estímulo a atividades de interesse da criança como livros, brinquedos especiais, jogos, filmes e vídeos é fundamental neste período<sup>4,8</sup>. Deve-se dispor de um tempo para explorar brincadeiras lúdicas com a criança<sup>4,8</sup>. Os autistas que tem interesses específicos em determinada categoria pode ser um meio para atrai-lo para participar de atividade em grupo<sup>4,8</sup>. De forma geral, pode-se aproveitar do gosto pessoal da criança para desenvolver atividades, acalmá-lo e desviar a atenção em momentos de desordens<sup>4,8</sup>.

Orienta-se antes das brincadeiras com crianças autistas, manter contato visual e estimular a comunicação, sempre utilizar linguagem simples e clara, respeitar o tempo da criança para realizar atividade e explicar com dicas visuais, gestos e deve-se sempre respeitar a opinião da criança e suas participações nas decisões<sup>14</sup>. Além disso, preconiza-se a exploração de um brinquedo por vez<sup>14</sup>.

Algumas brincadeiras lúdicas são bem vistas para os pacientes autistas.

Brincadeiras com caixas ou garrafa pet para construir objetos, animais, cidades, assim como brincadeiras de estimulação de linguagem como quebra-cabeças de encaixe, contação de histórias com voz de personagens, construção de álbum de família para a criança identificar os avós, primos; ver filmes<sup>14</sup>. Algumas brincadeiras de estimulação sensorial também podem ser feitas, como transferência de areia por colher, brincadeira com gelatina dentro de um saco adesivo, andar ou apertar com mãos o plástico bolha, utilizar massinha de modelar, tintas atóxicas, garrafas plásticas com objetos ou efeitos dentro que despertam curiosidade da criança, bolhas de sabão<sup>14</sup>. Somado a isto, existem atividades que podem acalmar ou organizar a mente da criança, como brincar em cadeiras de balanço, redes de forma lenta e sempre estimular o contato visual como por meio das cantorias, caretas, segurar a criança pela mão e correr ao lado dela, brincar de aperta a criança com almofada, simulando um “sanduíche”, construir pilhas de almofadas, colocar música lenta e fazer carinhos na criança<sup>14</sup>.

Vier et al (2020) realizou um estudo sobre os desafios para inclusão dos alunos com TEA mostrou que a maior dificuldade está relacionada a falta de interesse do aluno para acompanhar atividade online, das famílias em se adaptar a nova rotina, falta de mediação presencial dos professores na aprendizagem e a dificuldade dos professores de utilizar a tecnologia<sup>15</sup>. Sendo assim, o estudo percebeu que a participação da família, atuação da equipe multiprofissional de forma integrada é uma medida para concretizar os processos inclusivos de alunos com TEA<sup>15</sup>.

A família garante os laços afetivos e favorecem o desenvolvimento das crianças, a partir desta relação é possível realizar atividades que trazem reflexão e ação terapêutica para as crianças autistas<sup>14</sup>.

O incentivo a atividades diárias, a depender do nível de desenvolvimento e capacidade, pode ser uma fonte de aprendizado<sup>8</sup>. Ademais, é de extrema importância o incentivo a atividades físicas e explorar o contato com a natureza<sup>8</sup>. A rotina de alimentação saudável, de realizar refeições compartilhadas com a família com horários definidos devem ser mantidos<sup>8</sup>.

O uso abusivo de telas e por consequência o pronunciamento do isolamento social deve ser evitado, e tendo mais uma vez a rotina se fazendo importante<sup>8,16</sup>. Deve-se estabelecer regras de uso de internet, videogame<sup>8,16</sup>. É importante aliar a tecnologia para possibilitar o contato com os profissionais, amigos e famílias<sup>8,16</sup>.

Um projeto realizado na Universidade Federal de São Carlos (SP) sobre

“Estratégias de cuidado em Saúde Mental Infanto-juvenil frente à pandemia da COVID-19” incluindo a população com TEA à qual propõe ações de confecções de materiais informativos à comunidade que aborda a importância de solidariedade e apoio a esses familiares, além de implicações da pandemia na vida da família e como abordar, criação de um canal virtual de comunicação e apoio às famílias e estratégias para garantia dos direitos das pessoas com TEA<sup>9,17</sup>.

Deve-se manter o atendimento multidisciplinar online, como fonoaudiólogos, psicólogos, terapeutas ocupacionais, psicomotricistas, fisioterapeutas, de preferência no mesmo horário que a criança era atendida presencialmente e mediado pelos familiares<sup>8</sup>. O ideal é apenas que os pais auxiliem a criança, não substituindo o profissional<sup>8</sup>. O objetivo é que a criança não perca habilidades que foram desenvolvidas ao longo do tempo e a torne menos ansiosa<sup>8</sup>.

Como o distúrbio do sono afeta significativamente esta população e pelo potencial das medidas restritivas amplificá-lo, recomenda-se que crie um ritual antes de dormir como tomar banho, escovar dente, colocar pijama, contar história, que mantenha o horário de dormir e acordar de forma consistente, diferencia as atividades realizadas no período diurno e no noturno como apagar a luz principal do quarto e manter uma temperatura aconchegante, estabeleça rotina de preparo ao sono com objetivo de evitar atividades que estimulam a criança, evitar telas e eletrônicos no mínimo 30 minutos antes do horário do sono, evitar lanches pesados e bebidas com cafeína à noite, evitar encorajar comportamentos inadequados na hora do sono assim como oferecer reforço positivo se cumprir as metas para um bom sono<sup>4,14</sup>.

A importância do contato com o pediatra e/ou neurologista para esclarecimento de dúvidas e ajustes de medicações<sup>4,8</sup>. Cabe ao médico orientar os familiares sobre risco de acidentes domésticos, encorajar sobre participar ativamente do cuidado dos filhos na pandemia, sobre organização da rotina, sobre segurança e benefício da aplicação da vacina contra gripe<sup>4,8</sup>.

Como a pandemia é um período atípico enfrentado por todos, os familiares do autista também experimentam de diversos sentimentos como estresse adicional por tensão entre os casais, questões financeiras e falta de apoio domiciliar<sup>8</sup>. Assim, orientar-se que o isolamento é cuidado necessário e passageiro e que todos têm que contribuir para evitar angústias no ambiente, sempre se tratando com respeito e tolerância e sempre evitar comentários preocupantes próximo da criança autista para evitar

desordens emocionais<sup>8</sup>. É importante gerenciar o tempo para ter descanso e lazer a fim de preservar o bem-estar emocional<sup>8</sup>.

Em geral, o tratamento do TEA envolve uma equipe multidisciplinar<sup>4</sup>. O tratamento medicamentoso é utilizado como sintomático e varia de acordo com cada criança. Em caso de irritabilidade, agitação recomenda-se medicações tais como os antipsicóticos atípicos: risperidona, aripiprazol<sup>4</sup>. Quanto a falta de atenção e/ou hiperatividade preconiza-se o uso de psicoestimulantes como metilfenidato e atomoxetina<sup>4</sup>. Em caso de auto-mutilação, a clonidina pode ser útil; e de insônia o uso de melatonina ou de forma “*off label*”, a clonidina ou L-5 hidroxitriptofano<sup>4</sup>.

De forma geral, nos dias de maior fragilidade da criança autista, a família tem o papel de acolher, utilizar da empatia e paciência para o mantê-lo calmo<sup>14</sup>. É válido manter um ambiente tranquilo, uma casa limpa e organizada, estabelecer rotinas com participação de todos membros da família, estimular participação da criança nas tarefas, reservar tempo para dialogar e estabelecer um bom vínculo e sempre colocar as regras e limites de forma clara e objetiva, repetindo quantas vezes forem necessários sem tornar o ambiente estressante que o manejo ajude na convivência e alivia o estresse<sup>14</sup>.

É necessário realizar estratégias de cuidado com a família de crianças e adolescentes com TEA visto que estes lidam com acúmulo e tarefas destinadas ao cuidado dessas crianças somado ao cenário atual de pandemia carregado de sentimento de solidão<sup>9</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Os indivíduos com TEA são resistentes às mudanças. O cenário atual de pandemia por infecção por coronavírus trouxe alterações da rotina com inserção de práticas de higiene e de distanciamento/isolamento social. É vasto o impacto da pandemia na população autista. No entanto, existem medidas que podem ser utilizadas pelos familiares para diminuir o estresse e a irritabilidade em tempos de pandemia.

Os familiares passam a ter um desafio de criar novas rotinas e de explicar de forma simples a realidade atual, utilizando linguagem verbal ou não verbal, a depender da capacidade de cada indivíduo. Preconiza-se a inserção do indivíduo nos afazeres domésticos, nas rotinas em casa com atividades prazerosas e com a família reunida, o contato virtual do indivíduo com a equipe interdisciplinar, a escola e os amigos, sempre respeitando o espaço da criança e adolescente autista e também os momentos de recusa a realização das tarefas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Transtorno do Espectro do Autismo, Sociedade Brasileira de Pediatria, n05, abril de 2019.
2. American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. p. 50- 59.
3. Barbosa AM, Figueiredo AV, Viegas MAS, Batista RLNFF. Os impactos da pandemia COVID-19 na vida das pessoas com transtorno do espectro autista. Revista da SJRJ, Rio de Janeiro, v. 24, n. 48 mar./jun. 2020, p. 91-105
4. Departamento Científico de Neurologia. COVID-19 e Transtorno do Espectro Autista. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2020. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22455c-NA - COVID-19 e Transtorno do Espectro Autista\\_1 .pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22455c-NA - COVID-19 e Transtorno do Espectro Autista_1 .pdf)
5. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. MMWR Surveill Summ 2020;69(No. SS-4):1–12.
6. Dias AA, Santos IS, Abreu ARP. Crianças com transtorno do espectro autista em tempos de pandemia: Contextos de inclusão/exclusão na educação infantil. Zero-a-Seis, Florianópolis, v. 23, n. Especial, p. 101-124, jan, 2021.
7. Rios C, Ortega F, Zorzanelli R, Nascimento LF. From invisibility to epidemic: The narrative construction of autism in the Brazilian press. Interface (Botucatu). 2015; 19(53):32535.
8. Brito AR, Almeida RS, Crenzel G, Alves ASM, Lima RC, Abranches CD. Autismo e os novos desafios impostos pela pandemia da COVID-19. Revista de Pediatria SOPERJ. 2020. Disponível em: [http://revistadepediatricsoperj.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=1161](http://revistadepediatricsoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1161)
9. Fernandes ADSA, Speranza M, Mazak MSR, Gasparini DA, Cid MFB. Desafios cotidianos e possibilidades de cuidados às crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista (TEA) frente à COVID-19. Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadbto/a/dv6V3fVwSm7jHYCG3QZrdTc/?lang=pt>
10. Sociedade Brasileira de Pediatria. OMS volta a pedir isolamento social. 2020. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/oms-volta-a-pedir-isolamento-social/>
11. Passinato CB. TEA e Covid-19. 2020. Disponível em: <https://www.iq.ufrj.br/noticias/iq/acessibilidade/tea-e-covid-19/>
12. Departamento de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Pais e filhos em confinamento durante a pandemia de COVID-19. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2020. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22420c-NAAlerta Pais e Filhos em confinamento COVID-19.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22420c-NAAlerta Pais e Filhos em confinamento COVID-19.pdf)



13. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2020. N 126, 03 de julho 2020. Seção 1, p. 2 Lei n14.019,2 de julho de 2020, III-A, art 3 §7.
14. Instituto Santos Dumont Ensino e Pesquisa. Cartilha de apoio às crianças com autismo no atual cenário do coronavirus (COVID-19). Ministério da Educação, abril de 2020. Disponível em: [http://www.institutosantosdumont.org.br/wp-content/uploads/2020/05/Cartilha-de-apoio-%C3%A0s-crian%C3%A7as-com-autismo-no-atual-cen%C3%A1rio-do-coronav%C3%ADrus\\_Covid19\\_Instituto-Santos-Dumont.pdf](http://www.institutosantosdumont.org.br/wp-content/uploads/2020/05/Cartilha-de-apoio-%C3%A0s-crian%C3%A7as-com-autismo-no-atual-cen%C3%A1rio-do-coronav%C3%ADrus_Covid19_Instituto-Santos-Dumont.pdf)
15. Vier RFS, Silveira RMCF, Prysbyciem MM. A inclusão de alunos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e orientação psicológica em tempos pandêmicos: suas relações e desafios na educação. Revista Práxis, v. 12, n. 1 (Sup.), dezembro, 2020
16. Grupo de Trabalho Saúde na Era Digital. #Menos telas #Mais Saúde. Manual de Orientação. Sociedade Brasileira de Pediatri (SBP), dezembro de 2019. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22246c-ManOrient\\_-\\_MenosTelas\\_MaisSaude.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22246c-ManOrient_-_MenosTelas_MaisSaude.pdf)
17. Laboratório de Terapia Ocupacional e Saúde Mental da Universidade Federal de São Carlos. Autismo em tempos de coronavirus – Como podemos ajudar? InformaSUS. 2020. Disponível em: <https://www.informasus.ufscar.br/wp-content/uploads/2020/04/CONSCIENTIZA%C3%87%C3%83O-AUTISMO-E-CORONAVIRUS.pdf>

# DISPOSITIVO INTRAUTERINO NO PÓS-PARTO IMEDIATO

## USE OF INTRAUTERINE DEVICE IN THE IMMEDIATE POSTPARTUM PERIOD

---

*Daniela D. Goncalves<sup>1</sup>; Marina M. Freire<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Acadêmica do Internato do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. [danieladiasgn@gmail.com](mailto:danieladiasgn@gmail.com)

<sup>2</sup>Professora do Curso de Medicina do UNIFESO.

### RESUMO

**Introdução:** Apesar de ser um momento favorável para colocar o dispositivo intrauterino (DIU) imediatamente após o parto, essa prática tem sido pouco usada. Em geral, métodos contraceptivos são oferecidos apenas 6 semanas após o parto, durante a consulta de puerpério no 42º dia. A média de retorno a essa consulta varia entre 60 e 90% das mulheres. Mesmo em mulheres que retornam a essa consulta, há chances de uma nova gestação quando essas retomam a sua vida sexual antes do 42º dia, já que a ovulação retorna 21 dias após o parto em mulheres que não amamentam exclusivamente. **Objetivo:** Avaliar se as vantagens superam as desvantagens em se colocar um DIU no pós-parto imediato. **Métodos:** Revisão da literatura a partir do portal PUBMED por meio da busca pelos termos “intrauterinedevices” e “postpartum oupostabortion”; foram encontrados 998 resultados e eleitos 20 estudos para compor o atual estudo. **Resultados:** Do total de mulheres que realizaram acompanhamento, apenas 125 (10%) descontinuaram o método e 1058 (84,3%) apresentaram alto nível de satisfação e estariam dispostas a recomendar o uso de DIU para outras mulheres. **Considerações finais:** Levando-se em consideração os aspectos apresentados, pode-se afirmar que as vantagens em inserir um DIU no pós-parto imediato superam suas desvantagens.

**Descritores:** dispositivos intrauterinos; pós-parto; aborto; anticoncepção.

### ABSTRACT

**Background:** Despite being a favorable time to insert the intrauterine device (IUD) immediately after delivery, this practice has been underused. In general, contraceptive methods are offered only 6 weeks after delivery, during the postpartum consultation on the 42nd day. The average return to this consultation varies between 60 and 90% of women. Even in women who return to this appointment, there are chances of a new pregnancy when they return to their sexual life before the 42nd day, as ovulation

returns 21 days after delivery in women who do not exclusively breastfeed. **Aims:** To assess whether the advantages outweigh the disadvantages of placing an IUD in the immediate post-partum. **Methods:** Literature review from the PUBMED portal through the search for the terms “intrauterine devices” and “postpartum or post-abortion”; 998 results were found and 20 studies were chosen to compose the current study. **Results:** Of the total number of women who underwent follow-up, only 125 (10%) discontinued the method and 1058 (84.3%) had a higher level of satisfaction and would be willing to recommend the use of an IUD to other women. **Final considerations:** Taking into account the above aspects, it can be stated that the advantages of inserting an IUD in the immediate post-immediate period outweigh its disadvantages.

**Keywords:** *intrauterine devices; postpartum; abortion; contraception.*

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o intervalo entre as gestações deve ser de no mínimo 18 meses e idealmente acima de 24 meses para diminuir os riscos de complicações e mortalidade materna e infantil.<sup>1</sup> Esse intervalo, muitas vezes encurtado por uma nova gestação não planejada, é importante para a recuperação do organismo materno e suas carências nutricionais decorrentes da gestação anterior.<sup>2,3</sup> A principal complicação materna relatada quando esse intervalo não é respeitado é a ruptura uterina, principalmente quando associada à cesárea prévia; e as complicações infantis mais comuns incluem baixo peso ao nascer e prematuridade.<sup>2, 4</sup>

Cerca de 55,4 % das gestações não são planejadas no Brasil<sup>5, 6</sup>, o que equivale a aproximadamente 1,8 milhão de gestações não planejadas por ano<sup>6</sup>; esse número chega a 80 milhões de casos por ano à nível mundial.<sup>7</sup> Gestações não planejadas estão associados a um risco maior de abortamento - 20% das gestações não planejadas na América Latina, chegando a 500 mil abortos inseguros por ano no Brasil - e outras complicações no período gestacional e no puerpério, como início tardio e inadequado na assistência pré-natal, menor uso de ácido fólico, tabagismo durante a gestação, depressão pós-parto e desmame precoce.<sup>8-10</sup> Além disso, o estresse durante a gestação pode desencadear doenças hipertensivas, diabetes gestacional, prematuridade e baixo peso ao nascer.<sup>9</sup>

O planejamento familiar durante o pré-natal e o período de puerpério possibilita a disseminação de informações sobre contraceptivos, com aumento do intervalo entre

gestações, além de redução do número de casos de gestações não desejadas e complicações perinatais. Os principais contraceptivos incluem os métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (CRLD), anticoncepcionais hormonais e métodos de barreira.<sup>4</sup>

Segundo o Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras (CAGO), os CRLD, que incluem dispositivo intrauterino (DIU) e os implantes subdérmicos, chegam a ser até 20 vezes mais eficazes a longo prazo que outros métodos, como os anticoncepcionais orais, adesivo ou o anel.<sup>11-13</sup> Entretanto, mesmo os CRLD possuindo alta taxa de eficácia, segurança, continuação, satisfação, longa durabilidade, ser de uso privado e cômodo, e não depender de fatores comportamentais, seu uso permanece baixo na população.<sup>14-17</sup> No Brasil, por exemplo, menos de 5% das mulheres sexualmente ativas usam DIU.<sup>6</sup>

As principais barreiras encontradas pelas pacientes para o uso de DIU incluem a falta de informações ou informações equivocadas sobre o método, desconfiança no método, medo da dor da implantação, medo de complicações como infertilidade, expulsão do dispositivo, infecção ou perfuração uterina, insegurança sobre as possíveis mudanças no padrão de sangramento, e custo - sendo que o DIU de cobre é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>12, 17</sup> Por parte dos profissionais de saúde, destaca-se a resistência por falta de treinamento e conhecimento em relação ao seu uso, e associação com aumento de doença inflamatória pélvica e infecção sexualmente transmissível, em decorrência de uma possível redução de uso de métodos de barreiras.<sup>12, 17, 18</sup>

Os principais tipos de DIU incluem o de cobre e o DIU de mirena, um sistema liberador de levonorgestrel, também conhecido como SIU. O DIU de cobre atua produzindo uma reação inflamatória no endométrio, com ação espermicida e com mudança da motilidade. Atualmente sua durabilidade é de 10 anos, com estudos recentes indicando ser seguro e eficaz por 12 - 13 anos. No primeiro ano de uso, sua taxa de falha varia entre 0,6% a 0,8%, e após 5anos de 3%, o que equivale ao uso habitual de anticoncepcionais desde o início do seu uso.<sup>6</sup> Entre as usuárias do DIU de cobre, 5 a 15% retiram o método por ano decorrente de efeitos adversos, principalmente pelo aumento de cólica menstrual e sangramento.<sup>19</sup>

Esse número é reduzido quando utilizado o SIU. Esse sistema possui durabilidade de 5 anos, podendo ser usado por até 7 anos de acordo com novos estudos.

Sua taxa de falha varia de 0 a 0,6% por ano. O SIU libera 20 µg de hormônio por dia, possibilitando seu mecanismo de ação de espessamento de muco cervical, efeito de anti-proliferação do endométrio, mantendo a produção de estrogênio. Dessa forma, os efeitos adversos encontrados no DIU de cobre não são encontrados nesse sistema, além de provocar atrofia endometrial levando à amenorreia e/ou oligomenorreia, e manter a lubrificação vaginal, que pode ser prejudicada em uso de anticoncepcionais hormonais.<sup>6</sup>

Em puérperas, a colocação do DIU pode ser realizada em dois momentos diferentes: imediatamente pós-parto ou 6 semanas após. Apesar de ser um momento favorável para colocar o DIU imediatamente após o parto, essa prática tem sido pouco utilizada.<sup>20</sup> Em geral, métodos contraceptivos são oferecidos apenas 6 semanas após o parto, durante a consulta de puerpério no 42º dia. A média de retorno a essa consulta varia entre 60 e 90% das mulheres, predispondo 10 a 40% de mulheres a uma nova gestação.<sup>6</sup> Mesmo em mulheres que retornam a essa consulta, há chances de uma nova gestação quando essas retomam a sua vida sexual antes do 42º dia, já que a ovulação retorna 21 dias após o parto em mulheres que não amamentam exclusivamente.<sup>20, 21</sup>

Logo, o presente estudo visa esclarecer conceitos sobre a segurança e eficácia do uso de DIU em mulheres durante o pós-parto imediato, tanto para as pacientes durante a assistência de pré-natal quanto para os profissionais de saúde relutantes em oferecer e disponibilizar esse método contraceptivo no momento proposto, e como esses conceitos afetam a saúde e o bem estar geral das mulheres brasileiras, em especial em mulheres com maior predisposição de intervalo interpartal menor que dois anos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário:**

Avaliar se as vantagens de se colocar um DIU no pós-parto imediato de acordo com fontes atualizadas e seguras.

### **Objetivos Secundários:**

- Aprofundar o estudo sobre o método DIU pós-parto imediato.
- Comparar o uso de DIU no pós-parto imediato e tardio.
- Contrastar o uso do DIU no pós-parto vaginal e cesáreo.
- Apresentar o uso do DIU pós-aborto.
- Enfatizar a importância do DIU no Sistema Único de Saúde do Brasil.
- Reconhecer os motivos da baixa adesão ao método.

- Ressaltar a necessidade de informar mulheres sobre esse método contraceptivo.

## MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo de revisão de literatura, abrangendo a pesquisa de termos-chave no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) e, em seguida, utilizando-os como descritores para pesquisa eletrônica no portal PUBMED (Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), utilizando todas as bases de dados disponíveis, em especial, a base de dados MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica).

Os descritores utilizados na pesquisa avançada foram “intrauterinedevices” E “postpartumorpostabortion” com 998 resultados encontrados no dia 18 de maio de 2021. Foram encontrados 880 artigos ao restringir os idiomas inglês e português e data de publicação dos últimos 5 anos, no qual foram pré-selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos, resultando em 119 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias. Após leitura dos mesmos, foram incluídos nesse estudo 20 artigos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### DIU NO PÓS-PARTO IMEDIATO

O projeto DIU Pós-Parto, também conhecido como PPIUD, foi desenvolvido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) entre os anos de 2013 e 2020 e atendeu 48 hospitais em seis países da Ásia e África: Sri Lanka, Tanzânia, Quênia, Nepal, Bangladesh e Índia. Durante o período de maio/2014 e setembro/2017, ocorreram 725.647 partos nas instituições participantes. Esse projeto possibilitou a inserção de 36.766 DIU pós-parto vaginal e cesáreo após planejamento familiar, correspondendo a 5% do número total de partos realizados.<sup>22</sup>

Entre as complicações relacionadas à colocação de DIU, foram observados que 0,14% das mulheres apresentaram sangramento pesado no momento da inserção; 0,08% dor severa no momento da inserção; 2,6% apresentaram expulsão do dispositivo; e 3,7% optaram por retirar o DIU. Foi observado, também, que no parto vaginal a chance de expulsão do DIU foi 41% menor quando inserido entre 10 minutos da saída da placenta e 48 horas pós-parto do que quando colocado antes desse intervalo.<sup>22</sup>

No Paquistão foi realizado um estudo sobre planejamento familiar com 8.000 mulheres, das quais 37,8% o método contraceptivo de DIU de cobre no pós-parto



imediatamente em até 10 minutos após a saída da placenta. Das 3.012 mulheres que escolheram esse método, 78,8% tinham recebido aconselhamento durante o pré-natal e 21,2% durante o início do trabalho de parto, o que reflete a importância do planejamento familiar durante o pré-natal para discussão do procedimento, vantagens e esclarecimentos de dúvidas sobre o método. De 3012 pacientes que colocaram DIU, 1250 (41,5%) realizaram acompanhamento e, dessas mulheres, 833 (66,6%) não tiveram complicações.<sup>23</sup>

De 417 (33,4%) mulheres que tiveram complicações: 235 (19%) tiveram problemas relacionados ao padrão de sangramento, sendo que 198 continuaram a usar o método após aconselhamento e 40 pacientes removeram o dispositivo; 75 (6%) expulsaram o DIU; 268 (21,4%) não tiveram o fio visualizados; 193 (15,4%) tiveram corrimento vaginal, mas nenhuma tinha infecção; 14 (1,1%) tiveram o DIU mal posicionado; e, por fim não houve nenhuma perfuração uterina ou gestação relatadas. Do total de mulheres que realizaram acompanhamento, apenas 125 (10%) descontinuaram o método e 1058 (84,3%) apresentaram alto nível de satisfação e estariam dispostas a recomendar o uso de DIU para outras mulheres.<sup>23</sup>

Em um estudo realizado na Pensilvânia foi observado a colocação de DIU de cobre em 162 mulheres que realizaram parto vaginal, com uma média de 4 minutos após a saída da placenta. Após 6 meses de acompanhamento, 8% e 16% das mulheres expulsaram completamente e parcialmente o DIU. Além disso, 15,4% estavam com o DIU mal posicionados, 3,1% retiraram o DIU eletivamente e 1,2% retiraram por motivos de infecção. Dessa forma, 55,6%, equivalente a 90 mulheres, permaneceram usando o DIU de forma correta e satisfatória após os 6 meses de acompanhamento.<sup>24</sup>

Em um ensaio de corte prospectivo realizado nos anos de 2014/2015 no estado do Colorado nos Estados Unidos, 55 mulheres receberam SIU e 41 mulheres receberam DIU de cobre ainda nas primeiras horas após o parto e realizaram acompanhamento por 12 semanas. Após esse tempo, 38,2% das mulheres do primeiro grupo e 19,5% do segundo grupo expulsaram seu dispositivo. De todos os dispositivos expulsos, 86% haviam ocorrido ainda durante as primeiras 6 semanas após o parto.<sup>25</sup> Em Campinas - SP, um ensaio clínico que selecionou 70 mulheres para colocar o SIU e 70 mulheres para colocar o DIU de cobre após a saída da placenta apresentou resultados semelhantes. Após 90 dias, o primeiro grupo apresentou taxa de expulsão de 36,7% e o segundo grupo de 20,0%.<sup>26</sup>

## **COMPARAÇÃO DIU NO PÓS-PARTO IMEDIATO VERSUS PÓS-PARTO TARDIO**

Uma revisão sistemática realizada no período de 2018 e 2019 avaliou 43 estudos que observaram os desfechos ao implementar o DIU pós-parto. A média de expulsão completa de DIU quando colocado nos primeiros 10 minutos após a saída da placenta foi de 10,2% e 13,2% quando colocado entre 10 minutos e 72 horas pós-parto. Quando avaliado por tipo de DIU, o DIU de cobre apresentou taxa de expulsão de 6,9% e o SIU de 36,8% considerando o intervalo entre 10 minutos e 72 horas pós-parto. Poucos estudos com colocação de DIU entre 72 horas e menos de 4 semanas foram realizados, contudo, os poucos relataram nenhuma expulsão completa, sendo que a expulsão parcial chegou a 3,7%. Em períodos maiores ou iguais a 4 semanas, o número de expulsão completa reduz para 1,8%.<sup>27</sup>

Na Índia foi realizado um estudo retrospectivo avaliando 1 ano após a colocação de DIU de cobre em 844 mulheres durante o período de pós-parto imediato. No grupo em que a colocação do dispositivo foi realizada após a retirada da placenta, a taxa de expulsão foi de 9,6%. Já no grupo em que o dispositivo foi inserido entre 10 minutos e 48 horas após o parto, a taxa de continuidade é de 62,8%, taxa de remoção de 29,7% por motivos de sangramento uterino anormal, cólicas e corrimentos, e taxa de expulsão de 7,5%.<sup>28</sup>

O Estudo do DIU com Levonorgestrel em Amamentação (BLIS) é um ensaio controlado randomizado realizado nos estados de Utah e Novo México nos Estados Unidos entre os anos de 2014 e 2016. Participaram 228 mulheres, divididas em 2 grupos, um com 125 mulheres que colocaram o DIU em até 30 minutos após o parto, e o outro grupo com 103 mulheres, que colocaram o DIU no período de 4 a 12 semanas após o parto.<sup>29</sup>

Foi observada a taxa de expulsão do DIU, com 19% de expulsão no grupo de DIU pós-parto imediato e 2% no segundo grupo. Das mulheres que tiveram seu DIU expulso, 71% solicitaram um novo dispositivo na consulta de puerpério. Após 12 semanas do parto, foi avaliado o nível de satisfação em relação ao método com média de score entre 86-87 (de 0 a 100) entre os dois grupos. Além do mais, 80% do grupo imediato e 42% do grupo tardio afirmaram que o momento do parto é o momento ideal para ter um dispositivo inserido.<sup>29</sup>

## **DIU PÓS-PARTO VAGINAL VERSUS PÓS-PARTO CESÁREO**

Um estudo realizado em Nova Iorque entre os anos de 2016 e 2018 avaliou

pacientes com uso de DIU implantado logo após a saída da placenta. Após 6 meses, foi observado a expulsão de 25 dispositivos de 58 mulheres que realizaram parto vaginal (41,1%) e 3 expulsões de 36 mulheres que realizaram parto cesáreo (5,4%), sem diferença significativa entre a expulsão do DIU de cobre (8/39 ou 20,5%) e o SIU (20/28 ou 26,7%).<sup>30</sup> Já a revisão sistemática que avaliou 43 estudos sobre colocação de DIU no pós-parto imediato, anteriormente citado, observou uma taxa de expulsão após parto vaginal de 12,4% e 27,4% referentes ao DIU de cobre e SIU; e após parto cesáreo esses valores caem para 3,8% e 2,3%, respectivamente.<sup>27</sup>

O Hospital Universitário da Pensilvânia realizou um estudo de coorte retrospectivo comparando a evolução após 6 semanas de dois grupos de mulheres que receberam DIU de cobre durante o período de pós-parto imediato. O primeiro grupo, com 113 mulheres, realizou parto vaginal; já o segundo grupo, com 56 puérperas, realizou parto cesáreo. Após 6 semanas, nenhuma das 56 puérperas do segundo grupo tinha expulsado seu DIU, ao passo que 18 (16%) mulheres do segundo grupo haviam expulsado (13 mulheres) ou retirado por sangramento excessivo (3) ou por opção (2).<sup>31</sup>

Outro estudo de coorte retrospectivo, agora realizado no Hospital Universitário de Brasília, ofereceu à gestantes que tiveram indicação de cesárea a possibilidade de colocar DIU de cobre durante a cirurgia. No total, 100 mulheres participaram do estudo e 99 retornaram após 6 semanas para a consulta de puerpério. Desse número, 90 puérperas (90,9%) mantiveram o DIU original, sendo que 5 expulsaram, 3 solicitaram a remoção e 1 removeu por endometrite. Após 6 meses, 88 mulheres mantiveram o acompanhamento e, dessas mulheres, 81 mantiveram o DIU original, 3 expulsaram o DIU, 4 solicitaram a remoção e 1 apresentou endometrite, porém tratou com antibiótico sem necessidade de retirar o dispositivo. Não houve casos de perfuração uterina ou gestação.<sup>32</sup>

Esse estudo concluiu que a taxa de continuidade do DIU após 6 semanas foi de 90% e após 6 meses foi de 81%, mostrando ser um método eficaz e seguro a ser realizado durante uma cesárea. Além disso, também se mostrou eficaz para prevenir futuras cesáreas, já que 68% das participantes já tinham realizado pelo menos 2 cesáreas, o que contra-indica um parto vaginal em uma próxima gestação, salvo exceções. Cesáreas repetidas aumentam as chances de lesão no trato urinário baixo e placenta acreta, causa de importante hemorragia pós-parto.<sup>32</sup>

### **Uso do DIU pós-aborto**

Nos anos de 2018/2019, foi realizado um estudo na África do Sul, do qual participaram 112 mulheres que realizaram abortamento médico com combinação de mifepristone e misoprostol e com idade gestacional entre 17 e 20 semanas. As mulheres foram divididas em dois grupos, 55 realizaram a inserção do DIU no pós-parto imediato e 57 realizaram a inserção tardia.<sup>33</sup>

No total, 82% (45) das mulheres que estavam no grupo de DIU pós-aborto imediato realizaram o procedimento, sendo que a inserção ocorreu com média de 12,7 horas. Esse número diminuiu significativamente para 21% (12) no segundo grupo, com média de inserção de 3 semanas. De 45 mulheres que desistiram no segundo grupo, a grande maioria (35) não foi para a consulta de rotina de 3 semanas do aborto, 7 mudaram de ideia e 3 não receberam por outros motivos.<sup>33</sup>

Após 6 semanas, 43 mulheres continuaram acompanhamento do grupo de inserção imediata e 14 do grupo tardio. Do grupo imediato, 6 (14%) foram expulsos e 8 (18,5%) foram retirados. Do grupo tardio, apenas 1 paciente retirou o DIU. Após 3 meses, 88% do grupo imediato estava “muito satisfeito” e 87% relataram preferirem a inserção imediata do DIU. Enquanto isso, 100% do grupo tardio estava “muito satisfeito” e 61% relataram que teriam preferido a inserção imediata do DIU. Somado a isso, mais de 95% dos dois grupos recomendariam o método para mulheres conhecidas.<sup>33</sup>

Na Finlândia, um estudo ofereceu SIU para mulheres submetidas à abortamento com misoprostol de idade gestacional de até 63 dias. Elas foram divididas em dois grupos: 48 mulheres que colocaram SIU em 3 dias ou menos e 44 mulheres que colocaram após 2 a 4 semanas do uso do misoprostol. Após 3 meses, houve uma taxa de expulsão de 12,5% no primeiro grupo e de 2,3% no segundo grupo. Após 1 ano, houve uma taxa de expulsão de 14,6% no primeiro grupo e de 11,4% no segundo grupo.<sup>34</sup>

Na Índia, foi realizado um estudo parecido, porém com DIU de cobre em idade gestacional de até 49 dias. O primeiro grupo, com 60 mulheres, colocou o dispositivo após 14 dias ou antes, caso o sangramento fosse interrompido (média de  $10.8 \pm 2.7$  dias). Já o segundo grupo, com 60 mulheres, colocou o dispositivo imediatamente após a primeira menstruação pós-aborto (média de  $38.2 \pm 2.0$  dias). Após 6 meses, os seguintes resultados foram observados: o grupo 1 apresentou gestação de 0%, perfuração uterina de 0%, expulsão de 6,7%, remoção 16,7%, satisfação de 73,3% e recomendação do DIU pós-aborto de 56,7%; o grupo 2 apresenta taxa de gestação de

3,3%, perfuração uterina de 0%, expulsão de 3,3%, remoção 13,3%, satisfação de 76,7% e recomendação do DIU pós-aborto de 63,3%.<sup>35</sup>

### **INCENTIVOS PARA USO DO DIU NO PÓS-PARTO IMEDIATO**

Um estudo retrospectivo no Hospital Universitário de Illinois analisou 3553 puérperas que receberam alta pós-parto com planejamento para adquirir um método de CRLD, seja DIU ou implante subdérmico. Desse número, apenas 62,0% das mulheres retornaram à consulta de puerpério 12 semanas após o parto e 36,5% haviam colocado algum método de CRLD em 6 meses. Além disso, 11,4% das mulheres apresentaram uma nova gestação com intervalo intergestacional curto.<sup>36</sup>

Na Ruanda foi realizado um estudo em 2017 para observar os custos de uma implantação de CRLD. Foram observados a colocação de 46 DIU de cobre pós-parto e 182 implantes subdérmicos pós-parto. Do valor total gasto (US\$ 74.147), a maior parte (53%) foi gasto com salários dos profissionais de saúde e funcionários envolvidos, 8% com treinamento dos profissionais de saúde, 13% foi gasto com os dispositivos intrauterinos (1%) e implantes (12%) e 26% com outros gastos, como transporte, comunicação, suprimentos, entre outros. O valor final de implantação, neste estudo, foi de US\$ 25,00 para o DIU de cobre e de US\$ 77,00 para o implante subdérmico.<sup>37</sup>

No ano de 2014, foi estimado que, no Brasil, apenas os gastos diretos durante o trabalho de parto e parto somaram um valor maior que US\$ 1.000,00. (PPP). Durante o intervalo de 2 anos, a cada 1.000 mulheres que colocaram DIU durante o pós-parto imediato, até 10 minutos após a saída da placenta, um total de US\$ 282.540 foi economizado, de acordo com uma análise realizada nos Estados Unidos. Para o DIU pós-parto deixar de ser econômico, a taxa de expulsão do dispositivo deve ser de 56%, o que não condiz com a realidade atual.<sup>20</sup>

### **EDUCAÇÃO SOBRE O DIU**

Em 2019, na Etiópia, foi realizado um caso controle no qual 420 puérperas foram entrevistadas, sendo que no grupo caso participaram 140 mulheres que colocaram DIU pós-parto em até 48 horas, e no grupo controle participaram 280 puérperas que não colocaram DIU. No grupo caso, 48,6% das puérperas sabiam que o DIU de cobre pode prevenir uma gestação por mais de 10 anos, quase todas as mulheres (94%) sabiam que o DIU poderia ser usado após o parto e 58,6% sabiam que poderia ser colocado imediatamente após o parto.<sup>38</sup>

Já no grupo controle, 38,6% das puérperas sabiam que o DIU de cobre pode prevenir uma gestação por mais de 10 anos, pouco mais da metade das mulheres (55,7%) sabiam que o DIU poderia ser usado após o parto e apenas 41,4% sabiam que poderia ser colocado imediatamente após o parto. Por fim, a chance de usar o DIU pós-parto aumenta 6,2 vezes quando a mulher foi orientada durante o pré-natal e realizou um planejamento familiar, comparada à mulher que não teve esse acolhimento.<sup>38</sup>

Na Nigéria, em 2018, foi realizado um estudo parecido. Contudo, ao invés de entrevistar puérperas, foram entrevistadas 620 gestantes durante o pré-natal para avaliar o conhecimento delas em relação ao DIU pós-parto. Nenhuma das gestantes havia utilizado DIU pós-parto como método antes. De todas as mulheres, 82,6% conheciam o método DIU, porém apenas 41,6% sabiam que o DIU poderia ser colocado imediatamente após o parto.<sup>39</sup>

Dessas mulheres que tinham conhecimento sobre o DIU pós-parto, 65,9% receberam essa informação durante o pré-natal. Pouco mais de um terço de mulheres (36,8% equivalente a 228 gestantes) estavam aptas à aceitarem DIU pós-parto após orientação, sendo em sua grande maioria, mulheres com mais de 25 anos, casadas, nível secundário de educação completo, algum conhecimento sobre o método e múltiparas. Das mulheres indispostas à colocarem o DIU, a maioria (57,9%) apresentou medo a possíveis efeitos colaterais.<sup>39</sup>

Em 2017, o Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras realizou entrevistas com 1280 médicos e residentes da área de Ginecologia e Obstetrícia para avaliar o uso de CRLD em suas práticas. A maioria dos profissionais, 90,7%, afirmaram que oferecem DIU como método contraceptivo para suas pacientes. Dos 1280 profissionais, 80,7% atuam como obstetras e, desses profissionais, apenas 18,6% oferecem o uso do método DIU pós-parto.<sup>40</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Levando-se em consideração os aspectos apresentados, pode-se afirmar que as vantagens em inserir um DIU no pós-parto imediato superam suas desvantagens. Isso ocorre pois até 40% das mulheres não retornam à consulta de puerpério no 42º dia, consulta na qual geralmente é iniciado algum método contraceptivo. Esse fato aumenta a chance de uma nova gestação com intervalo interpartal curto.

Entretanto, ainda que todas as mulheres participassem da consulta de puerpério e recebessem as devidas orientações, algumas ainda poderiam apresentar uma



gestação não planejada caso retornem a ter relações sexuais antes da consulta. A ovulação pode retornar em 21 dias após o parto em mulheres que não amamentam exclusivamente e em livre demanda, expondo à mulher a 3 semanas de relação sexual sem proteção.

Outra vantagem importante para o uso do DIU no pós-parto imediato é a redução do desconforto relacionado à inserção do dispositivo, já que o colo ainda está aberto, e garantir que a mulher não está grávida - critério obrigatório para inserir o DIU. Além disso, há a praticidade de realizar dois procedimentos ao mesmo tempo, com o material necessário já proporcionado no momento do parto. Com isso, reduz gastos com a redução da carga horária exigida para realizar esses dois procedimentos separados e reduz gastos com materiais.

O SUS, sistema público de saúde do Brasil, dá direito a toda mulher a realizar o pré-natal e seu parto sem custos. Contudo, é estimado que apenas um parto, sem pré-natal e seus exames, custa na média de US \$1000.00 no particular, podendo ficar mais caro ainda caso seja realizada cesárea. Considerando que no Brasil há 1,8 milhão de gestações não planejadas por ano, número que onera o SUS em mais de US\$1,8 bilhão por ano.

No Brasil, o SUS fornece gratuitamente o DIU de cobre e sua inserção e, caso a mulher opte por usar o SIU, sua inserção também é fornecida gratuitamente pelo SUS, basta comprar o dispositivo. Esse dispositivo custa em média de R\$800,00 a R\$900,00, o que equivale a R\$13,34 por mês, considerando a validade de 5 anos.

A principal desvantagem digna de nota, é a maior taxa de expulsão do DIU no pós-parto imediato quando comparado à inserção no pós-parto tardio e em qualquer momento após o puerpério. A maior parte das expulsões ocorrem ainda nas primeiras 6 semanas de uso. Quando inserido em até 10 minutos após a saída da placenta, a taxa de expulsão pode chegar a 24% em 6 meses.

Esse número diminui quando inserido entre 10 minutos e 72 horas, chegando a 13,2% e, reduz mais ainda, quando inserido com 4 semanas ou mais chega a 2% de expulsão. Além do tempo de inserção, outros dois fatores influenciam na taxa de expulsão do DIU: (1) via de parto, podendo alcançar a 41,1% de expulsão na via vaginal após 6 meses e apenas 5,4% via cesárea após 6 meses; e (2) tipo de DIU, com o SIU chegando à 26,7% de expulsão em 6 meses e o de cobre a 20,5% no mesmo intervalo de tempo.



A baixa adesão ao método no pós-parto resulta da falta de informação e planejamento familiar que deveria ser enfatizado durante o terceiro trimestre do pré-natal, muitas vezes devido à falta de adesão do próprio médico ao método. Mais da metade das gestantes não sabem que podem colocar DIU logo após o parto e menos de 20% dos obstetras oferecem DIU com inserção no pós-parto imediato, mesmo que a taxa de continuidade e satisfação ultrapassem 75% na maioria dos estudos.

Com isso, conclui-se que a melhor maneira de conduzir essa situação, é propagar esse método na prática obstétrica e aumentar o diálogo e orientações em gestantes durante o terceiro trimestre do pré-natal. Caso a mulher opte pelo DIU pós-parto, esteja disposta a esperar os 42 dias de resguardo sem relações sexuais e se comprometa a ir à consulta de puerpério é possível oferecer a inserção tardia do método para uma menor taxa de expulsão. Por outro lado, caso não pretenda ou esteja na dúvida se irá realizar o período de resguardo e retorno à consulta de puerpério, orientar sobre a possibilidade de um DIU no pós-parto imediato e suas vantagens, apesar de uma maior taxa de expulsão.

## CONFLITO DE INTERESSE

Não houve nenhum conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Schummers L, Hutcheon JA, Diaz SH. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(12): 1661-1670.
2. Ministério da Saúde. Manual Técnico: Pré-Natal e Puerpério - Atenção Qualificada e Humanizada. Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno nº 5. 2006.
3. Szarfarc SC, Boell CP, Andrade J, Ciari C. Características Vitais como Indicadores do Risco Gravídico. *Rev. Saúde públ.* 1980; 14: 310-9.
4. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Gestante: Operação Cesariana. Relatório de Recomendação No 179. Mar 2016.
5. Ferreira ALCG, Souza AI. Demanda contraceptiva não atendida. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.* 2018. Vol. 18 no.4.
6. FEBRASGO. Contracepção Reversível de Longa Ação. Série orientações e Recomendações FEBRASGO. 2016. No 1 - Vol. 3.
7. Prietsch, SOM et al . Gravidez Não Planejada no Extremo Sul do Brasil: Prevalência e Fatores Associados. *Cad. Saúde Pública.* 2011; V. 27, n. 10, p. 1906-1916.
8. Diniz D, Medeiros M, Madeiro A. Pesquisa Nacional de Aorto 2016. *Ciênc. saúde*

- coletiva. Fev 2017; Vol.22 no.2.
9. Sanches NC. Gravidez Não Planejada: A Experiência das Gestantes de um Município do Interior do Estado de São Paulo. 2013.
  10. Conceição SP, Fernandes RAQ. Influência da Gravidez Não Planejada no Tempo de Aleitamento Materno. *Esc Anna Nery* 2015; 19 (4): 600-605.
  11. Hopkins B. Barriers to Health Care Providers' Provision of Long-Acting Reversible Contraception to Adolescent and Nulliparous Young Women. *NursWomens Health*. 2017; 21(2):122-128.
  12. Akers AY, Harding J, Perriera LK, Schreiber C, Garcia-Espana JF, Sonalkar S. Satisfaction With the Intrauterine Device Insertion Procedure Among Adolescent and Young Adult Women. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(6):1130-1136.
  13. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting Reversible Contraception in Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(4):364.e1-364.e12.
  14. Droszol-Cop A, Czech IJ, Stojko R, Skrzypulec-Plinta V. The Use of Levonorgestrel-releasing Intrauterine Devices in Adolescents - Own Experience. *Ginekol Pol*. 2020; 10.5603/GP.a2020.0054.
  15. Harris K, Byrd K, Engel M, Weeks K, Ahlers-Schmidt CR. Internet-Based Information on Long-Acting Reversible Contraception for Adolescents. *J Prim Care Community Health*. 2016; 7(2):76-80.
  16. Itriyeva K. Use of Long-Acting Reversible Contraception (LARC) and the Depo-Provera Shot in Adolescents. *CurrProblPediatrAdolesc Health Care*. 2018; 48(12):321-332.
  17. Gibbs SE, Rocca CH, Bednarek P, Thompson KMJ, Darney PD, Harper CC. Long-Acting Reversible Contraception Counseling and Use for Older Adolescents and Nulliparous Women. *J Adolesc Health*. 2016; 59(6):703-709.
  18. Jatlaoui TC, Riley HEM, Curtis KM. The Safety of Intrauterine Devices Among Young Women: A Systematic Review. *Contraception*. 2017; 95(1):17-39.
  19. Moraes Filho OB, Welkovic S, Katz, L. Inserção de DIU Pós-parto e Pós-abortamento [acesso em 20 maio 2021]. FEBRASGO. Mar 2018. Disponível em: <https://www.febasgo.org.br/pt/noticias/item/413-insercao-de-diu-pos-parto-e-pos-abortamento>
  20. Washington CI, Jamshidi R, Thung SF, Nayeri UA, Caughey AB, Werner EF. Timing of Postpartum Intrauterine Device Placement: A Cost-effectiveness Analysis. *FertilSteril*. 2015 Jan; 103(1):131-7.
  21. Makins A, Cameron S. Post Pregnancy Contraception. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol*. 2020 Jul; 66:41-54.
  22. Makins A, Taghinejadi N, Sethi M, Machiyama K, Munganyizi P, Odongo E, et al. FIGO Postpartum Intrauterine Device Initiative: Complication Rates Across Six Countries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Set; 143 Suppl 1:20-27.
  23. Wasim T, Shaukat S, Javed L, Mukhtar S. Outcome of Immediate Postpartum Insertion of Intrauterine Contraceptive Device: Experience at Tertiary Care Hospital. *J Pak Med Assoc*. 2018 Abr; 68(4):519-525.

24. Gurney EP, Sonalkar S, McAllister A, Sammel MD, Schreiber CA. Six-month Expulsion of Postplacental Copper Intrauterine Devices Placed After Vaginal Delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Ago;219(2):183.e1-183.e9.
25. Goldthwaite LM, Sheeder J, Hyer J, Tocce K, Teal SB. Postplacental Intrauterine Device Expulsion by 12 Weeks: A Prospective Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(6):674.e1-674.e8.
26. Laporte M, Marangoni M Jr, Surita F, Juliato CT, Miadaira M, Bahamondes L. Postplacental Placement of Intrauterine Devices: A Randomized Clinical Trial. *Contraception.* 2020; 101(3):153-158.
27. Averbach SH, Ermias Y, Jeng G, Curtis KM, Whiteman MK, Berry-Bibee E, et al. Expulsion of Intrauterine Devices After Postpartum Placement by Timing of Placement, Delivery Type, and Intrauterine Device Type: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(2):177-188.
28. Kumar S, Srivastava A, Sharma S, Yadav V, Mittal A, Kim YM, et al. One-year Continuation of Postpartum Intrauterine Contraceptive Device: Findings From a Retrospective Cohort Study in India. *Contraception.* 2019; 99(4):212-216.
29. Turok DK, Leeman L, Sanders JN, Thaxton L, Eggebroten JL, Yonke N, et al. Immediate Postpartum Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion and Breast-feeding Outcomes: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(6):665.e1-665.e8.
30. Hinz EK, Murthy A, Wang B, Ryan N, Ades V. A Prospective Cohort Study Comparing Expulsion After Postplacental Insertion: The Levonorgestrel Versus the Copper Intrauterine Device. *Contraception.* 2019; 100(2):101-105.
31. Colwill AC, Schreiber CA, Sammel MD, Sonalkar S. Six-week Retention After Postplacental Copper Intrauterine Device Placement. *Contraception.* 2018; 97(3):215-218.
32. Zaconeta AM, Oliveira AC, Estrela FS, Vasconcelos TM, França PS, Wanderley MDS, et al. Intrauterine Device Insertion during Cesarean Section in Women without Prenatal Contraception Counseling: Lessons from a Country with High Cesarean Rates. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41(8):485-492.
33. Constant D, Endler M, Grossman D, Petro G, Patel M. Immediate Versus Delayed Insertion of the Copper Intrauterine Device After Medical Abortion at 17-20 Gestational Weeks: A Randomised Controlled Trial. *BMJ Sex Reprod Health.* 2021; 12:bmjsrh-2020-200932.
34. Korjamo R, Mentula M, Heikinheimo O. Fast-track vs. Delayed Insertion of the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System After Early Medical Abortion - A Randomized trial. *Contraception.* 2017; 96(5):344-351.
35. Dewan R, Bharti N, Mittal A, Dewan A. Early IUD Insertion After Medically Induced Abortion. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2018; 23(3):231-236.
36. Harney C, Dude A, Haider S. Factors Associated with Short Interpregnancy Interval in Women who Plan Postpartum LARC: A Retrospective Study. *Contraception.* 2017; 95(3):245-250.
37. Wall KM, Ingabire R, Allen S, Karita E. Cost Per Insertion and Couple Year of

- Protection for Postpartum Intrauterine Devices and Implants Provided During Service Scale-up in Kigali, Rwanda. *Gates Open Res.* 2020; 28;2:39.
38. Assefaw M, Azanew G, Engida A, Tefera Z, Gashaw W. Determinants of Postpartum Intrauterine Contraceptive Device Uptake among Women Delivering in Public Hospitals of South Gondar Zone, Northwest Ethiopia, 2019: An Unmatched Case-Control Study. *ObstetGynecol Int.* 2021; 22;2021:1757401.
39. Ezugwu EC, Achara JI, Ezugwu OC, Ezegwui HU. Acceptance of Postpartum Intrauterine Contraceptive Device Among Women Attending Antenatal Care in a Low-resource Setting in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 148(2):181-186.
40. Castleberry NM, Stark L, Schulkin J, Grossman D. Implementing Best Practices for the Provision of Long-acting Reversible Contraception: a Survey of Obstetrician-gynecologists. *Contraception.* 2019; 100(2):123-127.

# TROCA VALVAR COM MODERADO E BAIXO RISCO CIRÚRGICO

## AORTIC VALVE REPLACEMENT IN MODERATE AND LOW SURGICAL RISK PATIENTS

*Rodrigo K. Vianna<sup>1</sup>; Anielle de P. Costa<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. rkvianna07@gmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** A estenose aórtica (EAo) é considerada como um dos problemas mais comuns das valvas do coração, que afetam entre 2 a 7% da população acima dos 65 anos, sendo plausível estudos que possam abordar as peculiaridades da mesma, assim como opções de tratamentos. **Objetivos:** A pesquisa tem como objetivo identificar a eficácia e a segurança da troca valvar aórtica percutânea em pacientes com EAo com risco cirúrgico baixo ou intermediário. De forma mais específica, descreve-se os benefícios e possíveis efeitos adversos da troca valvar aórtica percutânea nestes grupos, além de avaliar os desfechos clínicos relacionados ao implante de bioprótese aórtica transcater e a substituição cirúrgica. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa exploratória de cunho bibliográfico, sendo os dados expostos através de análise descritiva e qualitativa. **Resultados:** Os estudos destacam que as etiologias predominantes da EAo são as respectivas: bicúspide, aterosclerótico-degenerativa e reumática. **Conclusões:** A EAo tem prevalência crescente devido ao aumento da expectativa de vida. Nos casos de EAo grave, o tratamento transcater é uma opção à troca valvar cirúrgica de alto risco, mas também, nos outros estados de risco operatório, como aqueles de moderado risco. Sobre os pacientes de baixo risco cirúrgico, ainda que existam estudos que mostrem sua superioridade ou não inferioridade em relação ao grupo de troca aórtica cirúrgica, faltam evidências que apoiem sua indicação rotineira.

**Descritores:** Doença da Valva Aórtica, Valvopatia Aórtica Cardíaca, Transtorno Valvular Aórtico do Coração.

### ABSTRACT

**Introduction:** Aortic stenosis (AoS) is considered one of the most common problems of heart valves, which affect between 2 to 7% of the population over 65 years of age, and studies that can address its peculiarities, as well as options for treatments. **Objectives:** The research aims to identify the efficacy and safety of percutaneous aortic

valve replacement in patients with AoS with low or intermediate surgical risk. More specifically, the benefits and possible adverse effects of percutaneous aortic valve replacement are described in these groups, in addition to evaluating the clinical outcomes related to transcatheter aortic bioprosthesis implantation and surgical replacement.

**Methods:** This is an exploratory research of bibliographic nature, with the data exposed through descriptive and qualitative analysis. **Results:** The studies highlight that the predominant etiologies of AoS are the respective: bicuspid, atherosclerotic-degenerative and rheumatic. **Conclusions:** AoS has an increasing prevalence due to the increase in life expectancy. In cases of severe AoS, transcatheter treatment is an option for high-risk surgical valve replacement, but also in other surgical risk states, such as those of moderate risk. Regarding low surgical risk patients, although there are studies showing their superiority or non-inferiority in relation to the surgical aortic exchange group, there is a lack of evidence to support their routine indication.

**Keywords:** *Aortic Valve Disease, Cardiac Aortic Valvopathy, Heart Aortic Valvular Disorder.*

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares se apresentam como patologias que acometem o coração e os vasos sanguíneos. A aparição de tais patologias atingem diferentes indivíduos em diversas idades, sendo mais comum com o avanço da idade, maus hábitos relacionados a alimentação, falta de atividade física, entre outros.<sup>1</sup> Ao buscar informações referentes a doença a nível nacional, é relatado que no Brasil, as doenças cardiovasculares (DCV) são as patologias que mais levam a óbito. Um dado importante é que no ano 2007, 308.466 mortes foram decorrentes de doenças do aparelho circulatório já em 2009, foram registradas 91.970 internações no Sistema Único de Saúde devido à doença cardiovascular.<sup>2</sup> Quando levado em consideração o cenário mundial de doenças não transmissíveis, também se apresentam como umas das maiores causas de mortes, inclusive, a OMS relata que em 2030 quase 23,6 milhões de pessoas morrerão de DCV.<sup>3</sup>

Dentre as doenças cardiovasculares pode-se citar a estenose valvar aórtica (EAo) que consiste na obstrução a passagem do fluxo sanguíneo da via de saída do ventrículo esquerdo para a aorta. A Estenose Aórtica (EA) é definida como o estreitamento da valva cardíaca aórtica, responsável pelo controle do fluxo sanguíneo oxigenado do ventrículo esquerdo para a artéria aorta. Esse estreitamento é



caracterizado pela dificuldade de passagem do sangue, impedindo o correto fluxo para artéria.<sup>4</sup> A estenose aórtica (EAo) atinge especialmente indivíduos a partir da 5ª década de vida, tendo sua prevalência crescente na atualidade em razão do envelhecimento da população, atingindo aproximadamente 3% da população. Atualmente, a causa mais comum de EAo é a calcificação aórtica, que acomete principalmente pacientes idosos. Outras causas são a doença reumática e congênita (valva aórtica bicúspide). Aspectos como o uso e desgaste, acúmulo passivo e distrófico de hidroxapatita, lesão crônica devido à hiperlipidemia, hipertensão e inflamação contribuem para o aparecimento da doença.<sup>5</sup>

Assim como outras doenças, a estenose aórtica tem tratamento, sendo uma opção o procedimento cirúrgico de troca valvar aórtica. Nos pacientes sintomáticos, com estenose aórtica grave, há indicação de tratamento o cirúrgico, o qual é realizado com troca da valva aórtica por uma prótese que pode ser biológica ou metálica, em particular para pacientes com risco cirúrgico baixo ou moderado.

Tal técnica de procedimento cirúrgico pode ser realizado em pacientes com problemas de estenose valvar aórtica após a estratificação de risco, que é feita de maneira cuidadosa e levando em consideração o estado de saúde do paciente, assim como a idade, grau de fragilidade e critérios anatômicos. A troca valvar aórtica percutânea traz benefícios ao paciente a exemplo de a obtenção de melhorias de prognóstico e redução de complicações da doença, reduzindo índices de letalidade, acidente vascular cerebral (AVC), fibrilação atrial (FA), e da necessidade de reinternações pós-operatórias.<sup>6</sup>

O tratamento transcater, ou seja, a colocação de uma nova valva no lugar da valva doente através de um cateter inserido pela artéria femoral, ou menos comumente pela artéria subclávia ou acesso transtorácico, tornou-se uma opção à troca valvar cirúrgica em casos selecionados após avaliação da expectativa de vida, do grau de fragilidade e da anatomia valvar aórtica. Neste contexto, essa pesquisa viabiliza um entendimento sobre os aspectos relacionados a tal procedimento que hoje é uma opção para pacientes com risco cirúrgico baixo ou intermediário, buscando na literatura científica especificidades e resultados semelhantes entre esses dois procedimentos.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo primário:** Identificar através da literatura científica a eficácia e a segurança da troca valvar aórtica percutânea (transcatheter aortic valve implantation

– TAVR) em pacientes com estenose aórtica com risco cirúrgico baixo ou intermediário.

**Objetivos secundários:** Descrever os benefícios e possíveis efeitos adversos da troca valvar aórtica percutânea (TAVR) em pacientes com estenose aórtica de risco cardiovascular baixo e intermediário; avaliar os desfechos clínicos relacionados ao implante de bioprótese aórtica transcater e a substituição cirúrgica.

## MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória de cunho bibliográfico, sendo os dados expostos através de análise descritiva e qualitativa. Para a coleta de informações técnicas e científicas foi feita uma busca nas bases de dados Cochrane, Scielo, Medline, LILACS e Pubmed, sendo utilizado descritores definidos pelos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS: “Doença da Valva Aórtica”, “Valvopatia Aórtica Cardíaca”, “Transtorno Valvular Aórtico do Coração”.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos em português e inglês, escritos entre os anos de 2010 a 2020, publicados na íntegra e com acesso gratuito, outro aspecto levado em consideração foi o fator de impacto do trabalho, ou seja, artigos não citados por outras pesquisas não foram considerados.

Feita a seleção das pesquisas utilizou-se da categorização de dados utilizando de tabelas para melhor apresentação dos resultados e, após a exposição, foi feita uma análise descritiva e qualitativa dos artigos, demonstrando os principais resultados de cada um deles.

**Figura 1** – Etapas de seleção e análise das pesquisas encontradas



**Fonte:** Dados da pesquisa, (2021).

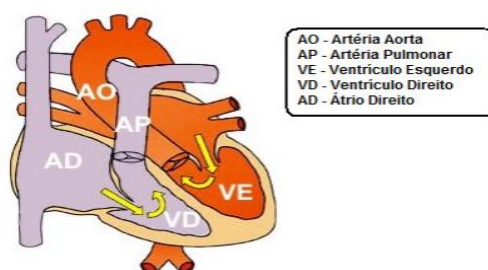
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estenose aórtica é considerada sobre a ótica de vários especialistas, estudiosos sobre o tema e profissionais da área da saúde, um dos problemas mais comuns das valvas do coração, que afetam entre 2 a 7% da população acima dos 65

anos<sup>7-8</sup>. Desse modo, está comumente associado à degeneração pela idade, além disso, é tipificado pela calcificação (acúmulo de cálcio) nos folhetos das válvulas. Importa saber que a retração da abertura da válvula aórtica restringe a quantidade de fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo (VE) para a aorta.

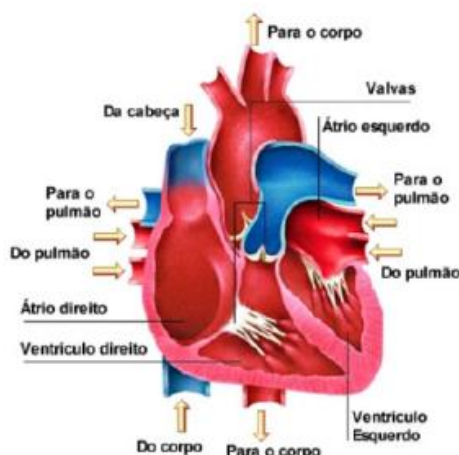
Com a restrição da quantidade de fluxo sanguíneo do VE, a mesma perde sua flexibilidade bem como o movimento de abertura e fechamento, prejudicando-o, e conseqüentemente reduzindo o fluxo do sangue rico em oxigênio para o corpo. Na figura 1 observamos a visão geral do coração com suas câmaras identificadas, já na imagem 2 observa-se função dos óstios no bombeamento do sangue entre o coração e outros órgãos do corpo.

**Imagem 1** – Visão geral do coração com suas câmaras identificadas



Fonte: Amorim Erro! Fonte de referência não encontrada.

**Imagem 2** – Coração em corte de quatro câmaras



Fonte: Amorim Erro! Fonte de referência não encontrada.

Outro aspecto que merece ser pontuado, visando assim uma melhor compreensão sobre a estenose aórtica diz respeito às manifestações clínicas relacionadas a esta, como: insuficiência cardíaca, angina, tonteira ou síncope. Erro! Fonte de r

referência não encontrada. Destarte, sem tratamento, a maior parte dos pacientes com estenose aórtica severa vem a óbito dentro de dois anos. Para alguns autores<sup>10</sup> a estenose aórtica é caracterizada como sendo uma doença de alta prevalência mundial;

“Seu diagnóstico é feito a partir da ecocardiografia e, por décadas, o tratamento de escolha foi a substituição valvar. Entretanto, cerca de 33% dos pacientes portadores de estenose aórtica grave possuem contraindicações para a terapia de substituição de valva por apresentarem outros distúrbios. Nos últimos anos, um novo procedimento, minimamente invasivo, ganhou espaço, por ser uma alternativa para os pacientes de alto risco cirúrgico considerados inoperáveis. Este procedimento é denominado substituição de valva aórtica transcatheter (transcatheter aortic valve implantation – TAVR). A substituição valvar aórtica percutânea reestabelece a função da valva danificada sem retirar a valva antiga.”<sup>10</sup>

Em contribuição a isso, entende-se que a troca via cateter é indicada para pacientes com EAo severa de elevado risco cirúrgico, visto que são considerados de alto risco para cirurgia padrão. Dentro desse contexto é preciso que o profissional observe com cautela a situação no qual se encontra o paciente e venha a encontrar a melhor decisão possível para promover um processo consciente.

Muitos pesquisadores têm centrado esforços sobre os fatores de riscos relacionados a estenose aórtica,<sup>11</sup> além disso, tem se tornado cada vez mais frequentes estudos que tem como perspectiva apresentar novas releituras sobre como esta vem se desenvolvendo nos últimos anos bem como tecem provocações interessantes sobre como os profissionais da saúde enxergam-na, especialmente considerando o contexto atual de grandes mudanças e inovações.<sup>12</sup>

É preciso destacar que, com o envelhecimento da população, o número de pessoas acometidas por esta doença tende a aumentar ao longo do tempo. Igualmente é o que acontece com outras doenças cardiovasculares que vem aumentando conforme a idade. Devido à maior expectativa de vida das pessoas, a prevalência de estenose aórtica de etiologia congênita ou senil tem aumentado notavelmente nos últimos anos.<sup>12</sup>

Os fatores de risco envolvendo essa doença são: idade, deformação da válvula aórtica (valva aórtica bicúspide) e febre reumática. Em relação a isso destaca-se que:

“Durante muito tempo estipulou-se que a calcificação da válvula aórtica tricúspide, resultando em EAo, fosse secundária a um efeito de desgaste na válvula devido ao processo de envelhecimento, mas nos últimos anos, evidências acumuladas sugeriram que a inflamação, deposição de lípidos e calcificação, relacionados à patogênese da aterosclerose, são também responsáveis pela calcificação valvar e desenvolvimento da estenose aórtica calcificada.”<sup>13</sup>

A estenose valvar aórtica apresenta um espectro clínico amplo, variando do espessamento e fibrose precoce dos folhetos à calcificação acentuada com estenose

importante com comprometimento hemodinâmico provocando o declínio da ação ventricular esquerda. Uma vez conferida à degeneração arrolada à idade, pode-se compreender que os fatores de risco cardiovascular tradicionais também estão relacionados à doença valvar aórtica calcificada - DVAC, a exemplo da aterosclerose, hipertensão arterial, LDL elevado, tabagismo, doença renal crônica e diabetes.

O diagnóstico de estenose aórtica pode ser realizado pela associação de um minucioso exame clínico associado ao ecocardiograma, o qual permite a confirmação desta condição, bem como avaliação de sua gravidade. A ecocardiograma transtorácico bidimensional é usada para identificar a valva aórtica estenosada bem como suas possíveis causas, quantificar sobrecarga de VE, grau de disfunção sistólica, detecção de valvopatias coexistentes (regurgitação aórtica e valvopatia mitral) e complicações, a exemplo da endocardite.<sup>14</sup> Vale ressaltar ainda que se utiliza da ecocardiografia com Doppler objetivando quantificar o grau da estenose medindo a velocidade do jato, assim como o gradiente de pressão sistólica transvalvar e a área valvar aórtica. No que se refere a estenose aórtica e aos entendimentos acerca do diagnóstico da mesma, é sinalizado que:

“Nos últimos anos, com o melhor entendimento da doença, foram identificadas novas condições hemodinâmicas na estenose aórtica, como as situações de baixo fluxo transvalvar, com ou sem disfunção sistólica ventricular esquerda. Estes aspectos e a possibilidade de implante de prótese valvar por via percutânea trouxeram novas necessidades e desafios na avaliação diagnóstica de pacientes sintomáticos ou assintomáticos com estenose aórtica, os quais têm sido progressivamente superados com auxílio dos métodos de imagem.”<sup>15</sup>

Os parâmetros ecocardiográficos que define a estenose aórtica como grave são gradiente médio de pressão transvalvar aórtico maior que 40 mmHg, área valvar menor que 1 cm<sup>2</sup> e/ou velocidade de jato transvalvar aórtico no pico da sístole maior que 4 m/s. Já a EAo muito grave é representada pelo achado de área valvar inferior a 0,7 cm<sup>2</sup> ou área valvar indexada menor que 0,4 cm<sup>2</sup>. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

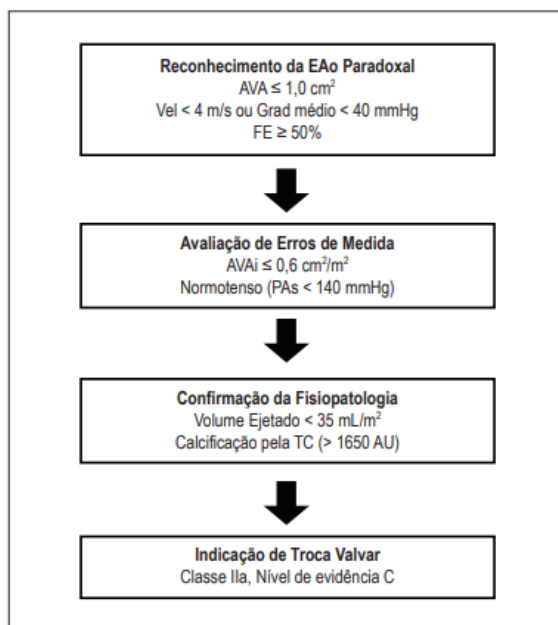
Entretanto, é comum encontrarmos inconsistências nas medidas ecocardiográficas. Por isso, existem três passos que facilitam a confirmação do diagnóstico desta modalidade hemodinâmica da EAo (baixo-fluxo baixo-gradiente) de maneira mais assertiva e precoce:

“Reconhecimento da EAo Paradoxal: este passo é o primeiro e mais importante. O atraso no diagnóstico da EAo paradoxal provoca retardo na intervenção, acarretando um aumento na mortalidade. [...] Avaliação de Erros de Medida: Nesta etapa deve-se identificar eventuais erros de medida que justificariam um gradiente ou uma AVA subestimados. O ecocardiografista deve atentar-se para o correto alinhamento da onda contínua do Doppler para a aferição da velocidade

e gradiente, evitando subestimar essas medidas. Por fim, devemos confirmar a fisiopatologia da EAo e do baixo-fluxo/ baixo-gradiente.”<sup>16</sup>

Com a utilização da técnica de algoritmo com três passos existe um maior auxílio e percepção da gravidade anatômica da EAo paradoxal, colaborando assim para medidas preventivas e de tratamento de maneira mais rápida da estenose aórtica. Os três passos podem ser observados na figura 2:

**Figura 2** – Algoritmo proposto para diagnóstico da estenose aórtica paradoxal



Fonte: Rosa *et al.*<sup>16</sup>

Dentro desse processo delicado é possível considerar que há meios de se diagnosticar a estenose aórtica, contudo, se faz necessário que o médico analise atentamente a condição que se encontra o paciente e qual a melhor alternativa de produzir meios de resolver e/ou evitar determinados problemas a este paciente.

Neste contexto e compreendendo as causas, tratamentos e alternativas que se apresenta para se obter um cuidado com maior qualidade, consciência sobre o outro enquanto indivíduos, priorizando o tratamento desses pacientes sobre uma perspectiva cada vez mais consciente e humanizada, deve ser levado em consideração a estratificação de risco, para assim direcionar o procedimento correto de forma individualizada.

Os estudos sobre a estenose aórtica, no que se refere ao implante de válvula transcaterter tiveram maior evidência na indicação deste procedimento em pacientes inoperáveis e de alto risco cirúrgico. Nesse grupo, há resultados semelhantes ou superiores ao procedimento cirúrgico convencional, quando se diz a respeito as taxas de



sobrevida. Essa positividade, associada ao avanço tecnológico, corroboram para a investigação do benefício destes dispositivos em pacientes de risco cirúrgico intermediário ou baixo.<sup>17</sup>

A estratificação do risco cirúrgico dos pacientes com EAo grave é realizado através de uma minuciosa avaliação clínica e adequação aos escores de risco. Este processo sequencial é fundamental na escolha da técnica e sucesso desta. Vale salientar que, embora os escores sejam parte ímpar da estratificação, o exame clínico e a análise subjetiva do paciente são soberanos, visto que a avaliação isolada por meio de escores é limitada, uma vez que esses não incluem diversos fatores que sabidamente modificam o prognóstico do paciente, como aorta em porcelana e irradiação prévia da cavidade torácica.<sup>18</sup>

O advento dos escores de risco tem como objetivo complementar a prática clínica através da predição de morbimortalidade e definição da conduta em clínica de valvopatia. Os escores mais utilizados no contexto da cirurgia valvar são: o Euroscore, STS score e Ambler score. O valor preditivo desses escores são avaliados sob a curva ROC (ASCR), sendo que a ASRC igual à unidade significa 100% de acerto na capacidade preditiva e os escores EuroScore, Ambler e STS apresentam ASCR de 0,72,0,77 e 0,80 respectivamente.<sup>18</sup>

Entretanto, faz-se necessário ressaltar que recentes estudos demonstraram fragilidades desses escores em realizar predição de eventos tanto para realização de TAVR e SARV, provavelmente por não incluírem alguns determinantes de mal prognóstico, como disfunção ventricular, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cerebrovascular, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar, síndrome de fragilidade, hipoalbuminemia, má nutrição e irradiação prévia da cavidade torácica.<sup>19</sup>

**Tabela 1** - Relação de artigos selecionados para análise, no período de 2010 a 2020 (n= 08)

<b>Autor (es)</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Objeto de estudo</b>	<b>Estratificação de risco</b>
Leon <i>et al.</i> (2016).	Estudo multicêntrico randomizado	2.032 pacientes de risco intermediário com estenose aórtica grave, em 57 centros, para serem submetidos a TAVR ou substituição cirúrgica.	Moderado risco
Thourani <i>et al.</i> (2016).	Estudo observacional	1077 pacientes de risco intermediário em 51 locais nos EUA e Canadá designado para receber TAVR com a válvula SAPIEN 3	Moderado risco

Brennan <i>et al.</i> (2017).	Análise multicêntrica não randomizada	Foram examinados 9.464 pacientes de risco intermédio utilizando dados do Registo de Terapia com Válvulas Transcatheter e da Sociedade de Cirurgiões Torácicos locais nos EUA e Canadá.	Moderado e alto risco
Pian; Bresolin; Almeida (2018).	Relato de caso.	Paciente do sexo masculino, 74 anos.	Moderado risco
Popma <i>et al.</i> (2019).	Estudo multicêntrico randomizado	1468 pacientes de baixo risco	Baixo risco
Reardon, <i>et al.</i> (2019)	Estudo multicêntrico randomizado	1746 pacientes foram designados a uma tentativa de TAVR ou procedimento cirúrgico	Moderado risco
Mack, <i>et al.</i> (2019).	Estudo multicêntrico randomizado	1000 pacientes em 71 centros, com média de idade de 73 anos.	Baixo risco
Makkar <i>et al.</i> (2020)	Estudo multicêntrico randomizado	2.032 pacientes com estenose aórtica grave e sintomática.	Moderado risco

Fonte: Dados da pesquisa, (2021).

Leon *et al.*<sup>20</sup> desenvolveram o estudo PARTNER 2 com 2032 pacientes com estenose aórtica grave sintomática no Canadá e Estados Unidos (EUA). Esses pacientes foram considerados como de risco cirúrgico intermediário, através da estratificação a partir do escore de risco STS, sendo que como critério de inclusão encontrava-se pontuação maior ou igual a 4% neste escore. O objetivo era comparar a troca valvar aórtica percutânea com a técnica cirúrgica nesse grupo. Ao avaliarem os dois procedimentos, o estudo PARTNER 2, observou-se resultados semelhantes no que se diz respeito aos desfechos primários de mortalidade ou acidente vascular cerebral incapacitante (19,3% para TAVR e 21,1% para cirurgia). Vale ressaltar que neste estudo, demonstrou-se que o acesso femoral resultou em menor risco de ocorrência dos desfechos primários quando comparada ao tratamento cirúrgico, entretanto, a coorte de acesso transtorácico teve resultados semelhantes à cirurgia. Ademais, no grupo da TAVR houve maior incidência e gravidade de regurgitação aórtica paravalvar, porém foi associado a menor risco de eventos adverso graves, como sangramento fatal, insuficiência renal aguda e fibrilação atrial nova.

Thourani *et al.* realizaram o estudo SAPIEN 3, com 1077 pacientes de risco intermediário em 51 locais nos EUA e Canadá designados para receber TAVR com a válvula SAPIEN 3 entre fevereiro e setembro de 2014, avaliando a taxa de mortalidade, os desfechos hemorrágicos as taxas de regurgitação aórtica moderada ou grave até um

ano após o procedimento, comparando estes resultados com aqueles obtidos pelo estudo PARTNER 2A nos pacientes submetidos a troca valvar cirúrgica. Após este ano de acompanhamento, observou-se taxas de mortalidade por todas as causas de 7,4%, eventos hemorrágicos em 5%, sendo incapacitantes em apenas 2%, re-internações hospitalares em 11%, regurgitação moderada/grave em 2%, re-intervenção em 1% dos casos, sinalizando que a substituição da válvula aórtica transcatheter (TAVR) pela válvula SAPIEN 3 tem eficácia clínica nos pacientes com estenose aórtica com risco intermediário, indicando uma superioridade significativa quando comparado a cirurgia. Assim, a troca valvar percutânea com SAPIEN 3 em pacientes de risco intermediário com estenose aórtica grave está associado a baixa mortalidade, acidentes vasculares cerebrais e regurgitação em 1 ano, sugerindo que TAVR pode ser o tratamento preferido alternativa em pacientes de risco intermediário.<sup>21</sup>

Em pesquisa realizada Brennan *et al.*, avaliaram, através do banco de dados do Registro de Terapia com Válvulas Transcatheter e da Sociedade de Cirurgias Torácicas locais nos EUA e Canadá, 9.464 pacientes de risco cirúrgico intermediário e alto. Embora seja sabido que a duração prolongada seja um benefício relevante na substituição cirúrgica da válvula para pacientes com EAO, há indivíduos, em sua maioria idosos, que apresentam múltiplas comorbidades, as quais são igualmente importantes e devem ser pesadas na escolha terapêutica. Este estudo evidenciou que os pacientes de risco alto e intermediário tratados por TAVR não experimentaram diferenças nas taxas de mortalidade em 1 ano de acompanhamento em relação àqueles submetidos a cirurgia (17,3% e 17,9 respectivamente). No entanto, observou-se diferença significativa no período de permanência hospitalar, com maior probabilidade de alta domiciliar após o procedimento no grupo de TAVR quando comparado ao grupo cirúrgico (69,9% versus 41,2%). Os pacientes do grupo TAVR passaram em média 31 horas internados em unidades de terapia intensiva e 96 horas em ambiente hospitalar, demonstrando melhora precoce do estado de saúde, especialmente entre aqueles em que a via foi transfemoral, enquanto aqueles submetidos ao ato cirúrgico necessitaram praticamente do dobro do tempo para recuperação. Além disso, a taxa de mortalidade hospitalar foi menor entre os pacientes tratados via percutânea (3% versus 5%), enquanto a incidência de AVC não foi desigual.<sup>22</sup>

Em um relato de caso Pian, Bresolin & Almeida<sup>10</sup> trazem um procedimento realizado num paciente, 74 anos, com história de hipertensão arterial em uso de Enalapril 20mg/dia, Selozok 50mg/dia, sem outras comorbidades conhecidas. Sedentário, negava tabagismo ou etilismo. O paciente foi atendido por queixa de dor torácica e após

realizados os exames para investigação, concluiu-se EAo severa sintomática com indicação para troca valvar. O ecocardiograma evidenciou hipertrofia do VE, com função sistólica global preservada, disfunção diastólica do VE, tipo estenose aórtica importante com gradiente médio de pressão transvalvar de 108,16 mmHg, refluxo mitral discreto e discreta ectasia ânulo-aórtica. Foram aplicados os escores para estratificação de risco cirúrgico, com Euroscore de 1,05% e STS score (Society of Thoracic Surgeons) de 1,423%. Assim, considerando a idade do paciente e presença de condição mórbida e a estratificação de risco cirúrgico intermediário pelos escores, bem como objetivando-se menor tempo de recuperação e permanência hospitalar, optou-se pela TAVR, sendo realizado uma angiotomografia computadorizada de aorta torácica para avaliação da anatomia valvar, acesso e trajeto para realização do procedimento, concluindo-se que o paciente estava apto para realização deste. O procedimento ocorreu quatro meses após o diagnóstico, utilizando-se uma prótese Edwards Sapien XT número 29, via artéria femoral direita. Este paciente permaneceu em unidade de terapia intensiva cardiológica por apenas 24 horas. Dois dias após o procedimento, foi realizado novo ecocardiograma que mostrava gradiente médio de pressão transvalvar de 6,55 mmHg com mínimo refluxo para-protético e manutenção dos demais parâmetros avaliados no exame anterior, recebendo alta da unidade hospitalar após 48 horas, com prescrição de terapia antiplaquetária dupla (AAS 75-100mg/dia + Clopidogrel 75mg/dia) por 6 meses, seguido de monoterapia com AAS 100mg/dia ad eternum.

Popma *et al.*,<sup>23</sup> desenvolveram um estudo randomizado, multicêntrico, em que 1468 pacientes foram selecionados e randomizados a fim de analisar a segurança e a eficácia da substituição transcaterter da válvula aórtica (TAVR) comparado com a cirurgia de troca valvar aórtica em pacientes com baixo risco de morte com a cirurgia. Os resultados deste estudo demonstraram não inferioridade da TAVR à cirurgia em relação aos desfechos primários de morte por qualquer causa e AVC com sequelas incapacitantes nos primeiros 24 meses de seguimento. Outros eventos adversos, avaliados nos primeiros 30 dias, como fibrilação atrial de início recente, lesão renal aguda e sangramentos foram maiores no grupo da cirurgia. Por outro lado, necessidade de marcapasso permanente e regurgitação paravalvar foram maiores no grupo TAVR.

Reardon *et al.*<sup>24</sup> realizaram o estudo SURTAVI, o qual comparava a eficácia e segurança da troca valvar aórtica percutânea com uma bioprotese autoexpansível com a substituição cirúrgica da valva aórtica em pacientes com estenose aórtica sintomática

grave em risco cirúrgico intermediário. Esse estudo envolveu 1746 pacientes de risco intermediário, com média de idade de 79,8 anos e média de risco predito de mortalidade pela STS de 4,4%. O desfecho primário de mortalidade por qualquer causa ou acidente vascular encefálico (AVC) com sequelas em 24 meses foi menor no grupo da TAVR em comparação ao grupo de substituição cirúrgica. (12,6% versus 14%). Além disso, demonstrou-se menor risco de AVC, porém maior risco de infarto agudo do miocárdio, demonstrando risco semelhante de eventos adversos cardíacos e cerebrovasculares. Dessa forma, nesse estudo, observou-se uma não inferioridade da TAVR em comparação a troca valvar cirúrgica nos pacientes com estenose aórtica grave sintomática com risco cirúrgico intermediário, com um padrão diferente de eventos adversos associados a cada procedimento.

Mack *et al.*,<sup>25</sup> realizaram o estudo PARTNER 3, em que observou pacientes com estenose aórtica grave com baixo risco cirúrgico, a fim de avaliar a mortalidade, derrame e rehospitalização em 30 dias e 1 ano associados a substituição valvar percutânea nesse grupo, uma vez que já estabelecido a semelhança nos desfechos deste procedimento entre os pacientes de alto e intermediário risco cirúrgico. Para realização, foram randomizados 1000 pacientes em 71 centros, com média de idade de 73 anos e escore de risco médio 1,9% pela STS. Os principais resultados deste estudo dizem a respeito da superioridade da TAVR em relação a cirurgia em relação ao desfecho primário. Vale salientar ainda, que o grupo da TAVR apresentou menores taxas de fibrilação atrial de início recente aos 30 dias, hospitalização mais curta, melhora mais rápida da classe funcional e no teste de caminhada de 6 minutos.

Makkar *et al.*<sup>26</sup> realizaram um estudo com o objetivo de analisar os desfechos clínicos após 5 anos e comparar os resultados entre o grupo que foi submetido a troca valvar percutânea e o grupo que realizou a troca cirúrgica, utilizando os 2032 pacientes analisados no estudo PARTNER 2. Neste estudo, os autores evidenciaram que num período cinco anos houve melhoria da classe funcional e medidas de qualidades de vida e não houve diferença significativa na incidência de morte por qualquer causa ou acidente vascular cerebral incapacitante entre o grupo TAVR e o grupo de cirurgia (47,9% e 43,4%, respectivamente). Em relação a re-hospitalização, houve maior frequência no grupo submetido a TAVR do que após a cirurgia (33,3% versus 25,2%). Ao estudo ecocardiográfico, observou-se que os ganhos iniciais nas áreas e na hemodinâmica das valvas foram mantidos ao longo destes cinco anos em ambos os

grupos, porém com maior ocorrência de regurgitação aórtica paravalvar no grupo da TAVR em relação ao grupo cirúrgico (33,3% versus 6,3%).

## CONCLUSÃO

A realização desta pesquisa contribui para um entendimento sobre o avanço natural na área de ciências da saúde, o que corrobora para novas alternativas no que diz respeito a detecção e outras possibilidades de encontrar meios de solucionar alguns problemas de ordem de saúde. No que se refere a estenose aórtica, o uso de determinados métodos mesmo com o passar do tempo foi sendo cada vez mais eficientes, e isso deve ser preservado. Por esta razão, que se torna cada vez mais necessário a abordagem no que diz respeito ao seu tratamento nos pacientes de moderado e baixo risco cirúrgico, visando contribuir, especialmente, no desenvolvimento de melhores formas de cuidar do indivíduo doente.

Neste estudo, através da revisão de literatura, tornou-se evidente que a troca valvar aórtica percutânea nos pacientes com moderado risco cirúrgico foi superior ou não inferior à cirurgia convencional, demonstrando incidência de desfechos adversos e benefícios a curto-médio prazo semelhantes. Sobre os pacientes de baixo risco cirúrgico, ainda que existam estudos que mostrem sua superioridade ou não inferioridade em relação ao grupo de troca aórtica cirúrgica, ainda faltam evidências que apoiem sua indicação rotineira, uma vez que são escassos os estudos sobre o tema, bem como de seus desfechos a longo prazo e relação custo-efetividade, os quais acrescentarão dados importantes entre a TAVR e a cirurgia convencional.

## REFERÊNCIAS

1. Guimarães AC, Nascimento PV. Evolução Clínica no Primeiro Ano de Pós-Operatório de Pacientes Submetidos a Cirurgia de Revascularização do Miocárdio em Hospital Público [Doutorado em Medicina]. [Salvador]: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação; 2016. 152 p.
2. Andrade JP, Nobre F. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010; 95(1 supl.1):1-51.
3. Radovanovic CAT, Santos LA, Carvalho MDB, Marcon SS. Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. Rev. Latino-Am. Enfermagem. Jul-Ago 2014;22(4):547-53.
4. Pinto BCM, Lima MMB, Braga CB, Silva IC, Souza LM, Guimarães MC, et al. Troca valvar endovascular: vantagens para pacientes de risco intermediário e alto em relação ao tratamento convencional. Eletrônica Acervo Saúde. Oct 2020;12(10):4669-4669.



5. Vinay K, Abbas AK, Nelson F. Robbins & Cotran: Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. 1592 p.
6. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Dez 2017;109(6):1-34.
7. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. Lancet. 2009 Mar 14;373(9667):956-66.
8. Ribera A, Slof J, Andrea R, Falces C, Gutiérrez E, Del Valle-Fernández R, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: cost-utility and its determinants. Int J Cardiol. 2015 Mar 1;182:321-8.
9. Amorim JC. "Segmentação do ventrículo esquerdo em imagens ecocardiograficas." (2008).108f. Dissertação (Mestrado em engenharia elétrica) – Universidade de Brasília, Faculdade de Tecnologia, Brasília, 2008.
10. Pian MF, Bresolin AC, Almeida RMSSA. Implante de válvula aórtica transcáteter para tratamento de estenose aórtica em paciente com risco cirúrgico intermediário: relato de caso. Revista Thêma et Scientia. Jan-Jun 2018;8(1):222-229.
11. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. N Engl J Med. 1965 Oct 7;273(15):775-9.
12. Valle FH, Costa AR, Pereira EM, Santos EZ, Pivatto JF, Bender LP, et al. Morbimortalidade em pacientes acima de 75 anos submetidos à cirurgia por estenose valvar aórtica. Arq Bras Cardiol. Jun 2010;94(6):720-725.
13. Dalsuco JMS. Perfil da expressão proteica na doença arterial coronária e fatores de risco quando associada à Estenose Aórtica [Dissertação]. [Porto]: Universidade do Porto; 2019. 105 p.
14. Perin MA, Brito FS Jr, Almeida BO, Pereira MA, Abizaid A, Tarasoutchi F, et al. Substituição valvar aórtica percutânea para o tratamento da estenose aórtica: experiência inicial no Brasil. Arq Bras Cardiol. Sep 2009;93(3):299-306.
15. Mancuso FJN, Moisés VA. Importância dos métodos diagnósticos na estratificação da gravidade da estenose aórtica. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo. Abr-Jun 2014;24(2): 48-54.
16. Rosa VEE, Fernandes JRC, Lopes ASSA, Sampaio RO, Tarasoutchi F. Estenose Aórtica Paradoxal: Simplificando o Processo Diagnóstico. Arq Bras Cardiol. Mai 2018;110(5):484-486.
17. Mangione FM, Mauro MFZ, Cristóvão SAB, Dutra GA, Mangione JA. Principais estudos clínicos sobre implante de válvula aórtica transcáteter. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo Jan-Mar 2017;27(1):20-25, 2017.
18. Casalino R, Flávio T. Escores de risco nas intervenções em valvopatia. Arq Bras Cardiol. Mai 2012;98(5):e84-e6.
19. Silva LS, Caramori PR, Nunes Filho AC, Katz M, Guaragna JC, Lemos P, et al. Desempenho de escores de risco cirúrgico para prever mortalidade após Implante

- Transcateter de Valva Aórtica. *Arq Bras Cardiol.* Sep 2015;105(3):241-7.
20. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28;374(17):1609-20.
  21. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet.* 2016 May 28;387(10034):2218-25.
  22. Brennan JM, Thomas L, Cohen DJ, Shahian D, Wang A, Mack MJ, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: Propensity-Matched Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 25;70(4):439-450.
  23. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1706-1715.
  24. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017 Apr 6;376(14):1321-1331.
  25. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1695-1705.
  26. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020 Jan 29;382(9):799-809.

# USO DE METILFENIDATO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTE COM TDAH

## METHYLPHENIDATE USE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ADHD

*Lucas Breder<sup>1</sup>; Ana Paula V. S. Esteves<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Discente do curso de graduação em medicina do Centro Universitário Serra Dos Órgãos - UNIFESO  
lucasbreder1996@hotmail.com

<sup>2</sup> Docente Doutora do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO  
anapaulaesteves@unifeso.edu.br

### RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno de neurodesenvolvimento muito comum nas crianças e adolescentes nos tempos atuais, prejudicando a atividade escolar e gerando prejuízos para a vida do indivíduo de maneira geral. O metilfenidato é o medicamento mais utilizado nestes casos, e ultimamente houve um aumento expressivo em sua comercialização em países do mundo inteiro. **Objetivos:** Buscar evidências científicas sobre a eficácia do uso de Metilfenidato no TDAH, avaliando os riscos e benefícios desse tratamento incluindo as possíveis consequências da não adesão ao tratamento. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura elaborada pela estratégia PICO que buscou evidências nas bases de dados Cochrane, PubMed, LILACS e SciELO, através da análise dos estudos publicados de 2007 a 2018 em português ou inglês com o booleano “AND” para chaveamento dos descritores ou seus sinônimos. **Resultados:** O metilfenidato pode melhorar sintomas e a qualidade de vida de pacientes com TDAH relatado pelos pais e professores, apesar de haverem efeitos adversos não grave como diminuição do apetite e sono e em menor quantidade efeitos adversos graves, como arritmia, ou transtornos psicóticos. **Conclusões:** Apesar do risco de efeitos adversos graves e não graves, é comprovado que o uso de metilfenidato na dosagem correta melhora a qualidade de vida da grande maioria de pacientes com TDAH, já que sem o devido tratamento estes pacientes correm maior risco de abandono escolar, uso de substâncias, e criminalidade.

**Descritores:** Metilfenidato; TDAH; crianças; adolescentes.

### ABSTRACT

**Background:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a very common psychiatric disorder in children and adolescents today, impairing school activity and causing damage to the individual's life in general. Methylphenidate is the most used

medicine in these cases, and lately there has been a significant increase in its commercialization in countries around the world. **Aims:** Search for scientific evidence on the effectiveness of the use of Methylphenidate in ADHD, assessing the risks and benefits of this treatment including the possible consequences of non-adherence to treatment. **Methods:** This is a systematic literature review without meta-analysis prepared by the PICO strategy that sought evidence from the Cochrane, PubMed, LILACS and SciELO databases, through the analysis of studies published from 2009 to 2018 in Portuguese or English with the Boolean “AND” for switching descriptors or their synonyms. **Results:** Methylphenidate can improve symptoms and quality of life of patients with ADHD reported by parents and teachers, although there are non-serious adverse effects such as decreased appetite and sleep and to a lesser extent serious adverse effects, such as arrhythmia, or psychotic disorders. **Conclusions:** Despite the risk of serious and non-serious adverse effects, it is proven that the use of methylphenidate at the correct dosage improves the quality of life of the vast majority of ADHD patients, since without proper treatment these patients are at greater risk of dropping out of school, using of substances, and crime.

**Keywords:** *Methylphenidate; ADHD; child; adolescents.*

## INTRODUÇÃO

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos de neurodesenvolvimento mais recorrentes na infância<sup>1-3</sup>, chegando a uma prevalência de 3% a 8%, variando de acordo com o método de avaliação utilizado, e ocorrendo duas a quatro vezes mais em meninos do que em meninas<sup>1-2</sup>, a prevalência entre crianças e adolescentes no Brasil atingiu os valores de 5,8% a 18%<sup>3</sup>, atingindo valores de até 5 a 10% em diversos continentes.<sup>4</sup> Os valores de prevalência permaneceram estáveis nos últimos 30 anos. As principais características desse transtorno que podem ser observadas são; desatenção desproporcional com o desenvolvimento comprometendo a função cognitiva, manter a atenção, uma boa memória de trabalho, inibir respostas, resolver questões que envolvam raciocínio, bem como se planejar e orientar, além de poderem apresentar comportamentos impulsivos e hiperativos, eles também podem ter dificuldade em lidar com laços afetivos, apresentando atraso motivacional e labilidade de humor.<sup>1-5</sup>

Sua etiologia envolve fatores genéticos<sup>1-3,5,6</sup> já que estudos feitos em gêmeos mostraram uma alta herdabilidade, cerca de 70% a 80%, sem diferenças por sexo. Os

estudos mais recentes sobre fatores ambientais apontam que nenhum preditor específico foi encontrado, porém a nível social foi demonstrado que famílias vivendo abaixo do nível de pobreza tendem a ter uma criança ou adolescente com diagnóstico de TDAH<sup>1,2</sup>. Outros fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de TDAH incluem baixo peso ao nascer, prematuridade, exposição materna ao tabaco, e exposição a componentes químicos como manganês e chumbo. Cerca de 40% das crianças e adolescentes com TDAH possuem uma ou mais comorbidades como transtorno desafiador de oposição, depressão, ansiedade e também obesidade, além dos sintomas do transtorno estarem associados ao uso de tabaco e álcool na adolescência, agravando o péssimo desempenho acadêmico, não conclusão do ensino médio, criminalidade, dependência de substâncias, desemprego e um alto risco de morte antes dos 40 anos de idade.<sup>1,2,5</sup>

O Metilfenidato é uma das opções de tratamentos médicos recomendados para crianças e adolescentes com TDAH, sendo recomendado como primeira opção no tratamento há mais de 50 anos. O tratamento proporciona alívio dos sintomas mais marcantes da doença, que são, a hiperatividade, impulsividade e desatenção. Entretanto a dosagem ideal para conter estes sintomas é variável entre os indivíduos, podendo ser de 5 a 60 mg de duas a três vezes ao dia, portanto é necessário que essa dosagem seja ajustada até atingir o efeito terapêutico com o mínimo possível de efeitos adversos.<sup>1-4,7</sup> Os efeitos adversos podem ser classificados em graves, incluindo desenvolvimento de outro transtorno psiquiátrico, arritmias e até mesmo morte súbita, e os efeitos adversos não graves, sendo representados na maioria por perda ou diminuição do apetite, dificuldade para dormir e cefaleias.<sup>1,2,4-7</sup>

Apesar dos efeitos adversos, os estudos concluem que cada paciente se beneficia de uma dosagem individualizada, com ou sem introdução de outras terapias e medicamentos, porém a introdução de metilfenidato é recomendada universalmente devido ao controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida, incluindo o desempenho escolar, como relatado pelos pais e professores de crianças e adolescentes, ao preencherem formulários padronizados sobre o transtorno.<sup>1,2,4-7</sup>

## **OBJETIVOS**

Comparar quais são os principais riscos e benefícios do uso de metilfenidato no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes.

## MÉTODOS

Neste trabalho foi realizado uma revisão de literatura que caracteriza o delineamento de estudo conduzido com descrição objetiva da evidência sumarizada e contribui para a resolução de discordâncias entre estudos primários através da elaboração de perguntas específicas relacionadas a lacunas de evidência<sup>8</sup>, desenvolvida de acordo com as seguintes etapas: identificação de um problema clínico; formulação de uma questão clínica relevante e específica; busca das evidências científicas; e avaliação das evidências disponíveis.<sup>9</sup>

Diante disso foi elaborada a pergunta de pesquisa: “Os benefícios do tratamento com Metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH superam os riscos de usar tal medicamento? ”. O **Quadro 1** demonstra como ela foi elaborada de acordo com o acrônimo PICO, que representa “P” o paciente ou problema, “I” a intervenção, “C” o controle ou a comparação, e “O” o desfecho (“*outcomes*”).<sup>9</sup>

**Quadro 1:** Descrição da Estratégia PICO.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou Problema	Crianças e adolescentes com TDAH
I	Intervenção	Uso de Metilfenidato
C	Controle ou Comparação	Utilização de Metilfenidato, uso de placebo, não tratar.
O	Desfecho (“ <i>outcomes</i> ”)	Melhora da qualidade de vida sem efeitos adversos graves e não graves

Fonte: elaborado pelo autor.

Após essa identificação de elementos da pesquisa foram definidos os termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): TDAH, Metilfenidato, crianças e adolescentes e os sinônimos em inglês: ADHD, Methylphenidate, children, adolescents. A busca de evidências foi feita nas bases de dados Cochrane, PubMed, LILACS e SciELO mediante chaveamento dos termos com o operador booleano “AND”. O **Quadro 2** organiza o chaveamento que encontrou a maior quantidade de artigos para análise.

**Quadro 2:** Amostra de Artigos.

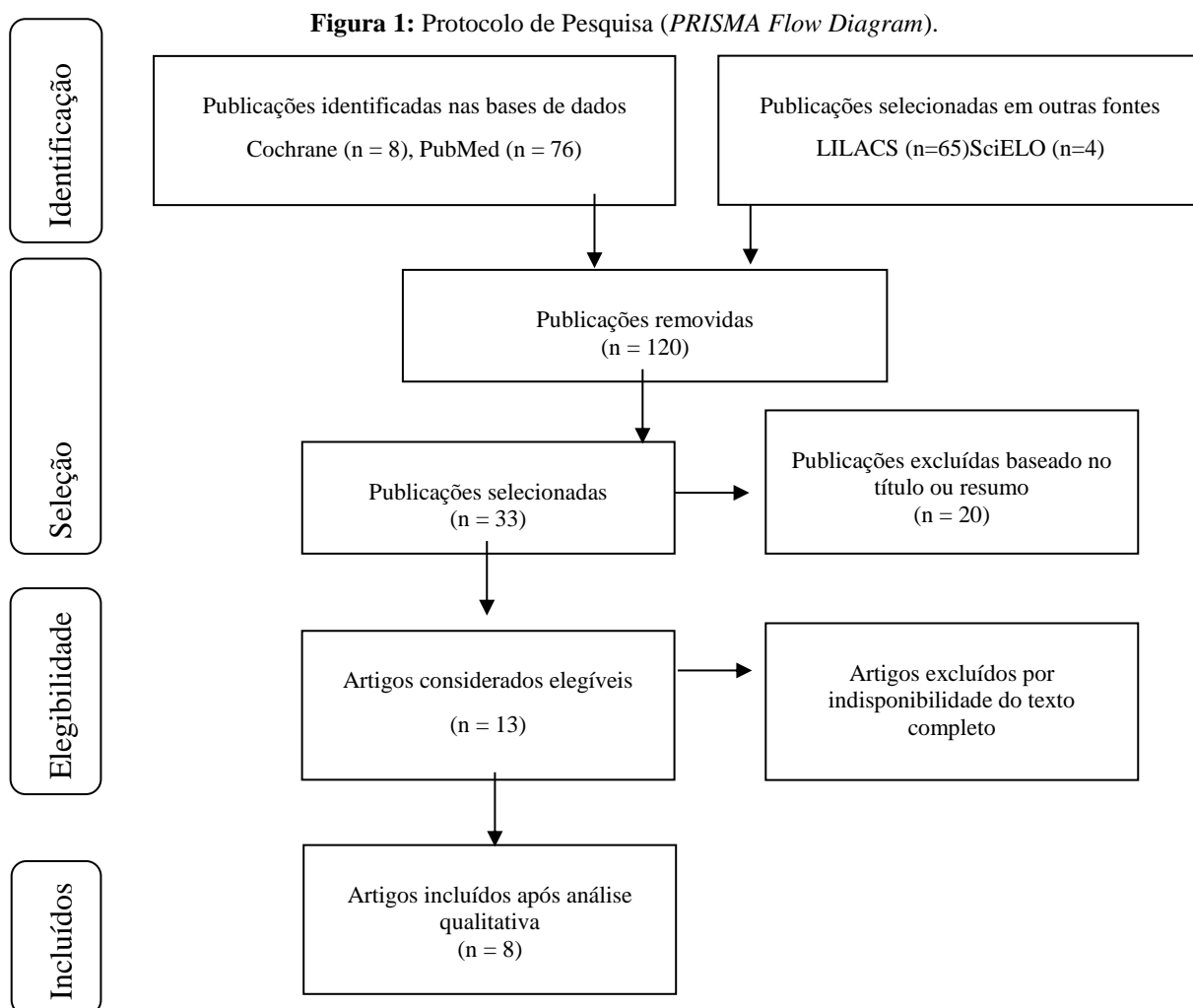
Chaveamento: ADHD “AND” Methylphenidate “AND” Children” AND” Adolescents				
Base de Dados	Cochrane	PubMed	LILACS	SciELO
Total de Artigos	8	76	65	4

Fonte: elaborado pelo autor.



Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão (revisões literárias publicadas entre 2007 e 2018, em inglês e português envolvendo crianças e adolescentes com o diagnóstico de TDAH podendo possuir comorbidade) e critérios de exclusão (publicações não condizentes com o questionamento do estudo, duplicados, idade adulta, medicamentos diferentes) que nortearam a seleção da amostra ao revelar artigos científicos que abordassem o tema da revisão. A **Figura 1** organiza o protocolo de busca utilizado.

A partir da Estratégia PICO e com o PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 153 estudos foram encontrados e destes, 145 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão, por discutir tratamento de TDAH em adultos, com medicações sem ser o metilfenidato, combinações de terapia ou outras questões sem interesse para a revisão. Devido a heterogeneidade das pesquisas, essa revisão não foi acompanhada de metanálise.<sup>8</sup>



Fonte: elaborado pelo autor.

## RESULTADOS

Em Storebø OJ et al 2015, foram incluídos 38 estudos de grupos paralelos envolvendo um total de 5111 participantes de maneira randomizada, e 147 estudos Cross-over com um total de 7134 participantes randomizados. Estes estudos incluíram homens e mulheres, em uma proporção de 5:1, com idades que variam entre 3 a 18 anos sendo que em dois estudos a variação etária foi de 3 a 21 anos, levando a uma idade média de 9,7 ano. Grande parte dos participantes eram provenientes de países com alta renda. O tratamento com o fármaco metilfenidato variou de 1 a 425 dias de tratamento levando a uma média de 75 dias aproximadamente. Em 175 desses estudos, o grupo em uso de metilfenidato foi comparado com o grupo placebo, enquanto 10 destes estudos foram comparados com um grupo sem nenhuma intervenção de tratamento. Segundo os resultados obtidos a respeito dos sintomas do (TDAH) avaliados pelo professor, há melhora do quadro, o modo como o indivíduo se comporta parece ter melhorado sendo avaliado pelo professor utilizando a ferramenta “Child Health Questionnaire” um questionário elaborado com perguntas com o intuito de avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde de crianças e adolescentes de 8 a 18 anos com TDAH. Não houve evidências de que o uso de metilfenidato pudesse causar aumento de eventos adversos graves, ou seja, aqueles que apresentam risco de morte. Em relação aos efeitos adversos não graves, estudos demonstraram que há um aumento de 29% no risco geral de algum evento adverso não grave. Os eventos adversos mais relatados foram dificuldades para dormir, sendo que as crianças no grupo em que utilizavam metilfenidato apresentavam risco 60% maior de apresentar insônia. A perda ou diminuição do apetite também foram relatadas, sendo que crianças e adolescentes em uso de metilfenidato apresentam risco 266% maior de sofrer com esse sintoma.<sup>1</sup>

Em Storebø OJ et al 2018, foram incluídos um total de 260 estudos: 7 estudos de coorte comparativos, 6 dos quais compararam 968 pacientes expostos ao metilfenidato a 166 controles e 1 que avaliou 1.224 pacientes expostos ou não expostos ao metilfenidato durante diferentes períodos de tempo; 4 estudos de controle de pacientes (53.192 expostos ao metilfenidato e 19.906 controles); 177 estudos de coorte não comparativos (2.207.751 participantes); 2 estudos transversais (96 participantes) e 70 relatórios / séries de pacientes (206 participantes). A idade dos participantes variou

de 3 a 20 anos. Nos estudos realizados em crianças e adolescentes o metilfenidato foi associado a eventos adversos graves como desenvolvimento de psicose e problemas cardíacos, e não graves como insônia, dor de cabeça diminuição do apetite, resultando frequentemente em suspensão do medicamento.<sup>2</sup>

Em Martinhago 2018, foi desenvolvida uma pesquisa na perspectiva da Antropologia Médica, com a etnografia virtual elegida como método de investigação em uma comunidade virtual da rede social Facebook com mães de crianças e adolescentes com TDAH. É notório que o tratamento com um medicamento controlado, causa certo desespero nos pais, afinal este pode causar dependência entre outros efeitos adversos, entretanto as mães afirmam que os benefícios do uso da medicação superam os riscos, no quesito de que ao não usar o medicamento seus filhos sofrem com maiores episódios de fracasso escolar, prejudicando a autoestima, e futuramente aumentando o risco de se envolverem em episódios de violência, prisão ou até mesmo abuso de drogas, enquanto ao utilizar o medicamento há uma melhora na qualidade de vida, nas relações interpessoais e no comportamento de modo geral, incluindo também uma melhora na autoestima do paciente.<sup>4</sup>

Em Osland et al, a pesquisa foi feita com o objetivo de avaliar o metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH, em que predominavam os sintomas hiperativos do transtorno, com manifestações clínicas de tiques. Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados (quatro dos quais eram ensaios cruzados) com 510 participantes (443 meninos, 67 meninas) nesta revisão. Todos os estudos ocorreram nos EUA e variaram de três a 22 semanas de duração. Foi concluído que, embora a qualidade da evidência seja muito baixa, o metilfenidato parece reduzir os tiques em crianças e adolescentes com TDAH, enquanto também cita uma melhora na pontuação do questionário ADHD Conners ASQ for Teachers”. Como efeitos adversos mais marcantes foi citado que o metilfenidato está associado a maiores episódios de insônia.<sup>6</sup>

Em Keen et al, foram reunidos ensaios clínicos randomizados envolvendo crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH, o uso de metilfenidato de liberação rápida e programada foram comparados com o placebo e intervenções com outros medicamentos. Os resultados mostram que o uso de Metilfenidato sozinho, melhora os sintomas característicos do TDAH e que tanto a sua versão de liberação programada quanto imediata, promovem benefícios para o portador do transtorno, e melhoraram significativamente os sintomas medidos pela Escala de Avaliação de TDAH-IV (ADHD-

RS-IV) a pontuação total média em comparação com o placebo, e também encontrou uma melhora significativa na proporção de pessoas com resposta ao medicamento, há também relatos de que o metilfenidato melhorou sintomas de transtorno do desafiador opositivo e transtornos de conduta em comparação com o placebo.<sup>7</sup>

Neste estudo foram aplicados testes neurológicos como, ordem inversa dos dígitos, teste aritmético (WISC-III), teste de Stroop e trilhas. Participaram do estudo meninos com TDAH, nunca tratados, com inteligência normal e sem comorbidades. Antes do tratamento, as crianças com TDAH apresentaram menor pontuação do que o grupo controle nos testes analisados ( $p \leq 0.001$ ) e o grupo com TDAH apresentou menos erros nos testes após metilfenidato ( $p \leq 0.001$ ).<sup>10</sup>

Em Koneski et al, foram avaliados 24 pacientes de 7 a 16 anos de idade que tomaram Metilfenidato por 6 meses, com pelo menos duas crises epiléticas nos 6 meses anteriores e diagnóstico de TDAH, os pacientes foram separados em 41,1% do tipo desatento, 37,5% combinado e 20,8% do tipo imperativo/impulsivo, 58,3% tinham epilepsia parcial enquanto 41,7% epilepsia generalizada. Os estudos mostraram que houve uma melhora geral nos sintomas do TDAH em 70,8% dos pacientes, sendo que não houve aumento das crises epiléticas em 91,6% dos pacientes.<sup>11</sup>

Em Spencer et al, foram pesquisados 29 estudos publicados, estes incluíram 6 estudos de ressonância magnética estrutural, 20 estudos de ressonância magnética funcional e 3 estudos de espectroscopia, apesar das limitações inerentes e heterogeneidade da literatura de ressonância magnética existente, a revisão sugeriu que as doses orais terapêuticas de estimulantes diminuem as alterações na estrutura e função do cérebro em indivíduos com TDAH em relação a indivíduos não medicados e controles. Esses efeitos cerebrais associados à medicação são paralelos e podem ser a base dos benefícios clínicos bem estabelecidos.<sup>12</sup>

Os resultados podem ser encontrados no **quadro 3**.

**Quadro 3:** Desfechos envolvendo a intervenção com metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH, demonstrando seus riscos e benefícios.

AUTOR	DESFECHOS POSITIVOS	DESFECHOS NEGATIVOS
<b>Storebo et al 2015</b>	Melhora dos sintomas, relatado pelos professores na escala (ADHD-RS). (SMD) -0,77 (IC 95% -0,90 a -0,64) 19 ensaios 1968 participantes	<b>Sem evidências de eventos adversos graves.</b> (RR) 0,98 (IC de 95% 0,44 a 2,22) 9 ensaios

		1532 participantes
	<p><b>Melhora do comportamento geral, avaliado pelo professor.</b>            (SMD -0,87, IC de 95% -1,04 a -0,71)            5 ensaios            668 participantes</p>	<p><b>Aumento de 29% do risco de eventos adversos não graves.</b>            (RR):1,29            (IC 95% 1,10 a 1,51)            21 ensaios            3132 participantes</p>
	<p>Melhora dos sintomas segundo os pais ao questionário padrão CHQ.            CHQ (0 a 100) MD 8 pontos            (IC 95% 5,49 – 10,46) no CHQ</p>	<p><b>Risco aumentado em 60% de insônia.</b>            RR 1,60, IC de 95% 1,15 - 2,23)            13 ensaios            2416 participantes</p>
	<p>Melhora da qualidade de vida relatada pelos pais.            (SMD 0,61, IC 95% 0,42 – 0,80)            3 ensaios            514 ensaios</p>	<p><b>Aumento em 266% do risco da diminuição do apetite.</b>            RR 3,66, IC 95% 2,56 – 5,23)            16 ensaios            2962 participantes</p>
<b>AUTOR</b>	<b>DESFECHOS POSITIVOS</b>	<b>DESFECHOS NEGATIVOS</b>
<b>Storebo et all 2018</b>	<p><b>O uso de metilfenidato reduziu as visitas ao pronto socorro em 46% e os ferimentos em 44%.</b>  <b>Redução entre 32% e 41% na criminalidade entre homens e mulheres.</b>  <b>Redução em 58% do risco de acidentes de transporte graves.</b>  <b>Diminuição das lesões entre crianças de 5 a 10 anos.</b>  <b>Redução de 31% no abuso de substâncias que possam causar dependência.</b>  <b>Efeito protetor em relação ao suicídio.</b></p>	<p><b>Aumento em 36% do risco de eventos adversos graves em estudos comparativos.</b>            (RR 1,36, IC 95% 1,17 a 1,57)            2 estudos, 72.005 participantes            Aumento do risco de eventos adversos graves em estudos não comparativos.            1,20% (IC de 95% 0,70% a 2,00%)            50 estudos, 162.422 participantes)</p>
		<p><b>Aumento em 36% do risco de qualquer transtorno psicótico.</b>            (RR 1,36, IC 95% 1,17-1,57)            1 estudo, 71.771 participantes</p>

		<p><b>Aumento em 61% do risco para arritmias.</b>          (RR 1,61, IC 95% 1,48-1,74; 1 estudo, 1224 participantes)</p>
		<p><b>Suspensão do medicamento devido a eventos adversos graves em 1,20%</b>  <b>IC 95% 0,60% a 2,30%; 7 estudos, 1173 participantes</b></p>
		<p><b>Aumentou a razão de risco para insônia e problemas de sono.</b>          RR 2,58, IC 95% 1,24 a 5,34; 3 estudos, 425 participantes</p>
		<p><b>Diminuição do apetite.</b>  <b>(RR 15,06, IC 95% 2,12 a 106,83; 1 estudo, 335 participantes)</b></p>
		<p><b>Morte súbita 0,20%.</b>          3 estudos, 6301 Participantes</p>
<b>AUTOR</b>	<b>DESFECHOS POSITIVOS</b>	<b>DESFECHOS NEGATIVOS</b>
<b>Martinhago 2014</b>	<p>Melhora da qualidade de vida e rendimento escolar, bem como diminuição do risco de desenvolver transtorno de conduta na adolescência, personalidade antissocial quando adulto segundo relato dos pais</p> <p>Diminuição do risco de uso de substâncias e prisão</p>	<p>Taquicardia</p> <p>Hipertensão</p> <p>Depressão</p> <p>Psicose</p> <p>Dependência</p> <p>Contrações musculares involuntárias</p>
<b>Osland et all 2018</b>	<p>Melhora dos sintomas de TDAH relatado pelos professores no questionário "ADHD Conners ASQ for Teachers"</p> <p>O metilfenidato parece reduzir os tiques em crianças e adolescentes com TDAH.</p>	<p>Insônia ao uso de metilfenidato</p>
<b>Keen et all 2011</b>	<p>O metilfenidato melhora os sintomas essenciais em crianças com TDAH quando usado sozinho.</p> <p>Metilfenidato de liberação programada e imediata melhoraram os sintomas de TDAH em crianças e adolescentes de 6 a 12 anos em comparação com o placebo</p>	<p>O metilfenidato tem sido associado à diminuição do apetite, insônia, dor de estômago e diminuição da taxa de crescimento que afeta a altura e o peso.</p>



	<b>Melhora de sintomas de transtornos coexistentes como TOD/TC</b>	
<b>Bolfer et all</b>	<p>Antes do tratamento, as crianças com TDAH apresentaram menor pontuação do que o grupo controle nos testes analisados (<math>p \leq 0.001</math>) e o grupo com TDAH apresentou menos erros nos testes após metilfenidato (<math>p \leq 0.001</math>).</p> <p>O tratamento com metilfenidato melhora a memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade mental de meninos com TDAH.</p>	
<b>Koneski 2011</b>	<p>Os estudos mostraram que houve uma melhora geral nos sintomas do TDAH em 70,8% dos pacientes, sendo que não houve aumento das crises epiléticas em 91,6% dos pacientes</p>	
<b>Spencer et all</b>	<p>Doses orais terapêuticas de estimulantes diminuem as alterações na estrutura e função do cérebro em indivíduos com TDAH em relação a indivíduos não medicados e controles.</p>	

## DISCUSSÃO:

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos de neurodesenvolvimento mais comuns na infância, e costumam a se manifestar por dificuldades na atenção e funções cognitivas como resolução de problemas, orientação, planejamento, flexibilidade, inibição de resposta e memória de trabalho, bem como impulsividade, hiperatividade, dificuldade em lidar com componentes afetivos, como atraso motivacional e desregulação do humor<sup>1-4,7</sup>. Os critérios diagnósticos para TDAH fornecidos pelo DSM V incluem atingir 6 ou mais dos 9 sintomas em cada um dos dois domínios (desatenção e hiperatividade / impulsividade) os sintomas devem estar presentes por pelo menos 6 meses, observados antes dos 7 anos de idade, e comprometimento clinicamente importante no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional deve ser evidente em mais de um ambiente.<sup>1,2,7</sup> Atualmente o TDAH é dividido nos diferentes subtipos predominantemente desatento, predominantemente hiperativo impulsivo e combinado). A prevalência do TDAH em crianças e adolescentes é de 3% a 8%, variando de acordo com o método de avaliação utilizado, e ocorrendo duas a quatro vezes mais em meninos do que em meninas<sup>1,2</sup>, atingindo valores de até 5 a 10% em diversos continentes, a prevalência entre crianças e adolescentes no Brasil atingiu os valores de 5,8% a 18%, todos esses valores permaneceram estáveis nos últimos 30 anos.<sup>1,2,4</sup>

Geralmente a criança ou adolescente com TDAH possui uma ou mais

comorbidades, estudos indicam que quase 40% dos participantes possuem diagnóstico de outras doenças como por exemplo transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta, depressão, transtornos de ansiedade, tiques, dificuldades de aprendizagem e deficits cognitivos.<sup>1</sup> Mais estudos foram encontrados, e indicaram que o transtorno desafiador de oposição está presente em 35% (IC 95% 27% a 44%) das crianças com TDAH, transtorno de conduta em 26% (IC 95% 13% a 41%), transtorno de ansiedade em 26% (IC 95% 18% a 35%), e transtorno depressivo em 18% (IC 95% 11% a 27%). Dos distúrbios do desenvolvimento, o distúrbio da coordenação de desenvolvimento foi encontrado em pouco menos de 50% das crianças, dificuldades de aprendizagem específicas em cerca de 40%, tiques em 33% e síndrome de Asperger em 7%.<sup>7</sup> A avaliação psiquiátrica mostrou que 23% das crianças tem mais de dois diagnósticos, 57% com transtornos de ansiedade, 23% com transtorno de oposição e 3% com transtornos de conduta.<sup>13</sup>

A etiologia do TDAH abrange diversos fatores genéticos, ambientais e sociais, porém ainda não é totalmente elucidada. Estudos em famílias envolvendo gêmeos, revelam uma alta herdabilidade de cerca de 70% a 80%, além disso, fatores genéticos podem estar envolvidos na determinação da persistência do TDAH na idade adulta. Em estudos que examinaram os fatores de risco ambientais para o TDAH, não foram encontrados nenhum fator preditor específico para aumentar o risco de desenvolver o transtorno. A nível social, famílias que vivem abaixo do nível de pobreza, são mais prováveis de terem crianças ou adolescentes com diagnóstico de TDAH. A baixa renda familiar na primeira infância foi altamente associada ao TDAH. Outros fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de TDAH incluem baixo peso ao nascer exposição materna ao tabaco e exposição a componentes químicos como manganês e chumbo.<sup>2</sup>

Os dados convergentes de estudos neuropsicológicos, genéticos, neuroquímicos e farmacológicos têm implicado anormalidades da rede frontoestriatal como a causa provável do TDAH.<sup>14</sup>As regiões dos gânglios da base, como o globo pálido direito, o putâmen direito e o núcleo caudado são estruturalmente afetadas em crianças com TDAH. Essas mudanças e alterações em regiões límbicas como ACC e amígdala são mais pronunciadas em populações não tratadas e parecem diminuir ao longo do tempo desde a infância até a idade adulta. O tratamento parece ter efeitos positivos na estrutura do cérebro.<sup>15</sup>

Há evidências de bases genéticas para o TDAH, mas é provável que envolva

uma quantidade grande de genes com pequeno efeito individual. Diferenças nas dimensões dos lobos frontais, núcleo caudado e vermis cerebelar puderam ser visualizadas. Entre as diferenças motivacionais, muitas evidências indicam que uma resposta alterada ao estímulo de reforço pode desempenhar um papel central nos sintomas de TDAH, em particular, a sensibilidade ao retardo do reforço parece ser um achado confiável, com foco particular no neurotransmissor dopamina e suas ações no nível celular e sistêmico. A atividade de disparo das células de dopamina está normalmente associada a eventos de reforço e motivação, que se transferem para o comportamento, à medida que o reforço se torna mais previsível uma falha nessa transferência pode dar origem a muitos sintomas de TDAH.<sup>16</sup>

Os principais genes que codificam os receptores dopaminérgicos D4 (OR = 1,26, p = 0,01) e D5 (OR = 1,4, p = 0,01) estão provavelmente associados ao TDAH. Os genes que codificam a dopamina β hidroxilase (OR = 1,27, p = 0,06) e o transportador de serotonina são fortes candidatos e o gene que codifica o transportador de dopamina não parece estar associado ao distúrbio (OR = 1,13, p = 0,21).<sup>17</sup>

O Metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central, relacionado as anfetaminas e da classe das feniletilaminas e piperidinas, tendo sua fórmula química representada por C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, é uma das opções de tratamentos médicos recomendados para crianças e adolescentes com TDAH, sendo indicada como primeira opção no tratamento há mais de 50 anos. O tratamento em crianças e adolescentes proporciona alívio dos sintomas mais marcantes da doença como a desatenção, impulsividade, e a hiperatividade. A dosagem da intervenção pode variar significativamente entre as crianças, com algumas respondendo a dosagens relativamente baixas e outras exigindo doses maiores para atingir o mesmo efeito, é importante que a dose de metilfenidato seja titulada para um nível ideal que maximize os benefícios terapêuticos enquanto produz eventos adversos mínimos. A dose pode variar de 5 mg a 60 mg de metilfenidato administrado duas a três vezes ao dia. Além disso, o tratamento com metilfenidato não deve ser administrado sem pausa.<sup>2</sup>

Supõe que seu mecanismo de ação, seja em maior grau através de sua ligação aos transportadores de dopamina (DAT) e menor grau nos transportadores de norepinefrina (NET), inibindo a recaptção destes neurotransmissores para o terminal pré-sináptico e fazendo com que permaneçam na fenda sináptica por mais tempo, promovendo o aumento da neurotransmissão, principalmente em áreas do cérebro

relacionadas com a motivação, memória e atenção.<sup>2,6,18</sup>

A biodisponibilidade do metilfenidato oral é de 11% a 52%. O metilfenidato de liberação instantânea tem uma duração de ação de cerca de 2 a 4 horas, e as formulações de liberação prolongada e de liberação prolongada de metilfenidato têm uma duração de ação de 3 a 8 horas e 8 a 12 horas.<sup>2</sup> Os efeitos do metilfenidato no cérebro em desenvolvimento parecem altamente específicos e dependentes de vários fatores, incluindo fatores biológicos, como predisposições genéticas, fatores relacionados ao assunto, como idade e gravidade dos sintomas, e fatores relacionados à tarefa, como dificuldade da tarefa.<sup>19</sup>

As consequências do transtorno em crianças e adolescentes causam muita apreensão nos pais, já que estes se refletem principalmente no desempenho escolar, e conseqüentemente com o futuro do indivíduo. As evidências sugerem que o controle dos sintomas está fortemente relacionado à melhora funcional, é relatado que a não adesão ao tratamento foi responsável por dificuldades de atenção, resolução de problemas, planejamento, orientação, flexibilidade, inibição de resposta e memória de trabalho, bem como impulsividade e hiperatividade, além disso, em crianças e adolescentes a dificuldade em lidar com componentes afetivos, como atraso motivacional e desregulação do humor são bastante evidentes.<sup>2</sup>

Crianças, adolescentes com TDAH correm maior risco de desenvolver uma ampla lista de doenças concomitantes, como transtorno do desafiador opositivo, transtorno de conduta, depressão, ansiedade, tiques, transtornos de aprendizagem e dificuldades verbais e cognitivas, transtorno bipolar, foram relatados também excesso de peso e obesidade. Em um estudo com 1.480 pares de gêmeos da Suécia, os pesquisadores observaram que os sintomas persistentes de hiperatividade e impulsividade do TDAH estão associados ao uso de tabaco e álcool na infância e na adolescência.<sup>1,2</sup>

Tudo isso pode levar a resultados catastróficos no desempenho acadêmico, fracasso em concluir o ensino médio, criminalidade, transtorno por uso de substâncias e desemprego. Uma coorte de participantes com TDAH que foram acompanhados até a idade de 40 anos demonstrou que esses indivíduos têm um risco elevado de criminalidade e um alto risco de morte antes dos 40 anos de idade. Da mesma forma, estudos de planos de saúde demonstraram não apenas risco elevado de lesões, mas também custos indiretos mais elevados para aqueles com diagnóstico de TDAH em

comparação com o diagnóstico de depressão. Recentemente, o TDAH foi associado ao aumento da mortalidade prematura superior a 50%, em comparação com pacientes sem TDAH, em um estudo de coorte dinamarquês de 24,9 milhões de pessoas-ano.<sup>1,2</sup>

Os períodos em salas de aula e atividades acadêmicas deixam evidentes os sinais e sintomas da criança ou adolescente com TDAH. A imaturidade social e emocional pode ser persistente, má aceitação pelos pares e a solidão tendem a aumentar com a idade e com a exposição dos sintomas. O TDAH pode levar a uso abusivo de substâncias. Os problemas entre os pacientes se manifestam principalmente por deficiências acadêmicas, baixa autoestima e dificuldades para assimilar um comportamento social adequado, aqueles que apresentam comportamento impulsivo podem ter risco aumentado da incidência de transtornos de personalidade e comportamento antissociais, exteriorizando impulsividade, agitação e deficientes habilidades sociais. Pessoas portadoras de TDAH parecem ajustar-se melhor no trabalho do que em situações acadêmicas e caseiras, particularmente se encontrarem trabalho que não exige muita atenção para realizar.<sup>20</sup>

Estudos indicam que o metilfenidato é eficaz para tratar tanto os sintomas principais do TDAH (desatenção, hiperatividade e impulsividade) quanto a agressividade, com as afirmações de que as crianças podem conter melhor sua impulsividade é válido lembrar que uma criança ou adolescente pode tornar-se menos responsivo ao metilfenidato ao passar do tempo, as meninas tiveram uma resposta superior ao metilfenidato, além das crianças com o subtipo desatento foram eleitas como tendo uma resposta menos favorável ao metilfenidato do que aquelas diagnosticadas com o subtipo combinado.<sup>1</sup>

Segundo Storebo et al 2015, o metilfenidato pode melhorar os sintomas conforme avaliação dos professores (diferença média padronizada, DMP, de -0,77; intervalo de confiança de 95%, 95% CI, de -0,90 a -0,64; 19 estudos, 1.698 participantes). Isso corresponde a uma diferença média (DM) de -9.6 pontos (95% CI -13,75 a -6,38) na escala ADHD Rating Scale (ADHD-RS), que varia de 0 a 72 pontos. Uma mudança de 6,6 pontos nessa escala representa a mudança mínima clinicamente relevante.<sup>1</sup>

O comportamento geral das crianças conforme avaliado pelos professores pareceu melhorar com o metilfenidato (DMP -0,87; 95% CI -1,04 a -0,71; ). Uma mudança de 7 pontos no escore do Child Health Questionnaire que varia de 1 a 100 pontos é considerada a menor diferença clinicamente relevante, a mudança identificada na

metanálise de três estudos corresponde a uma diferença média de 8,0 pontos (95% CI de 5,49 a 10,46) no questionário, o que sugere que o metilfenidato pode melhorar a qualidade de vida avaliada pelos pais (DMP 0,61; 95% CI de 0,42 a 0,80; 3 estudos, 514 participantes).<sup>1</sup>

Dois outros ensaios clínicos randomizados adicionais (desenho cruzado, 1 em 45 adolescentes com idade média de 13,8 anos e 1 em 136 meninos de 7–12 anos) também descobriram que o metilfenidato foi significativamente mais eficaz do que o placebo na melhora dos escores de sintomas (ambos medidos pelo IOWA Connors ' Avaliação). O ensaio subsequente (318 crianças de 6-12 anos em uma dose estável de metilfenidato) descobriu que tanto liberação prolongada (139 pessoas; dosagem uma vez ao dia: período de ação de até 8 horas) quanto liberação imediata (133 pessoas; duas vezes - dosagem diária) formulações de metilfenidato melhoraram significativamente os sintomas de TDAH em comparação com placebo (46 pessoas) em 3 semanas.<sup>7</sup>

Em relação aos efeitos adversos não graves estudos demonstraram que de 1000 pacientes com TDAH 526 relataram episódios, enquanto no grupo controle de 1000 pacientes, 408 relataram os efeitos, isso revela que há um aumento de 29% no risco geral de algum evento adverso não grave ocorrer (RR 1,29, IC 95% 1,10 – 1,51) em 21 ensaios com 3132 participantes.<sup>1</sup>

Não houve evidência de que o metilfenidato esteja associado com aumento de eventos adversos graves, isto é, potencialmente letais (risco relativo, RR, de 0,98; 95% CI de 0,44 a 2,22; 9 estudos, 1.532 participantes).<sup>1</sup>

O efeito da intervenção ajustado pela análise sequencial foi de RR 1,29 (95% CI de 1,06 a 1,56). Os eventos adversos não graves mais encontrados, foram insônia e inapetência. As crianças do grupo metilfenidato tiveram um risco 60% maior de ter problemas do sono (RR 1,60, 95% CI 1,15 a 2,23; 13 estudos, 2.416 participantes) e um risco 266% maior de diminuição do apetite do que as crianças do grupo controle (RR 3,66; 95% CI 2,56 a 5,23; 16 estudos, 2.962 participantes).<sup>2</sup>

Nos estudos comparativos, o metilfenidato aumentou a razão de risco (RR) de eventos adversos graves (RR 1,36, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,17 a 1,57; 2 estudos, 72.005 participantes); qualquer transtorno psicótico (RR 1,36, IC 95% 1,17-1,57; 1 estudo, 71.771 participantes); e arritmia (RR 1,61, IC 95% 1,48-1,74; 1 estudo, 1224 participantes) em comparação com nenhuma intervenção.



Nos estudos comparativos, o metilfenidato, em comparação com nenhuma intervenção, aumentou o RR de insônia e problemas de sono (RR 2,58, IC 95% 1,24 a 5,34; 3 estudos, 425 participantes) e diminuiu o apetite (RR 15,06, IC 95% 2,12 a 106,83 ; 1 estudo, 335 participantes).

Com estudos de coorte não comparativos, a proporção de participantes em metilfenidato com quaisquer eventos adversos não graves foi de 51,2% (IC de 95% 41,2% a 61,1%; 49 estudos, 13.978 participantes). Estes incluíram dificuldade em adormecer, 17,9% (IC 95% 14,7% a 21,6%; 82 estudos, 11.507 participantes); dor de cabeça, 14,4% (IC 95% 11,3% a 18,3%; 90 estudos, 13.469 participantes); dor abdominal, 10,7% (IC 95% 8,60% a 13,3%; 79 estudos, 11.750 participantes); e diminuição do apetite, 31,1% (IC 95% 26,5% a 36,2%; 84 estudos, 11.594 participantes). A suspensão do metilfenidato devido a eventos adversos não graves ocorreu em 6,20% (IC 95% 4,80% a 7,90%; 37 estudos, 7.142 participantes) e 16,2% foram suspensos por razões desconhecidas (IC 95% 13,0% a 19,9%; 57 estudos, 8.340 participantes).<sup>2</sup>

## **CONCLUSÃO:**

Com a comparação envolvendo riscos e benefícios a conclusão é que apesar do metilfenidato causar efeitos adversos não graves, como diminuição ou alteração de sono, perda ou diminuição do apetite, dores de cabeça, dores abdominais e em menores casos efeitos adversos graves, como transtornos psiquiátricos, arritmias cardíacas e raramente morte súbita, o metilfenidato é universalmente reconhecido como droga de escolha no tratamento de todos os tipos de TDAH a mais de 50 anos, e deve ser iniciada sempre que possível, e só deve ser retirada ou individualizada sob supervisão do médico, já que os estudos indicaram uma melhora do quadro através do relato de pais e professores em escalas construídas e reconhecidas internacionalmente para avaliação do transtorno. Essa melhora inclui tanto o rendimento escolar como a qualidade de vida do paciente portador de TDAH, já que terá uma diminuição de seus atos impulsivos e hiperativos, o que muitas vezes prejudicam suas relações sociais e agravam a situação psiquiátrica do paciente.

A não adesão ao tratamento foi relacionada com maiores episódios de violência e criminalidade envolvendo, registro em pronto socorro de hospitais e delegacias, aumentando ocorrência de brigas, acidentes de trânsito e a probabilidade de morte, desenvolvimento de transtornos psiquiátricos mais graves como transtorno do desafiador

opositivo ansiedade, e depressão, aumentando as taxas de suicídio, abandono e fracasso escolar causando atraso na vida do estudante e dificultando a realização de ensino superior, também é relatado uso de substâncias que causam dependência como cocaína, álcool e tabaco, e dificuldade nas relações interpessoais envolvendo agressividade, e dificuldade de planejamento e orientação.

O fato é que em alguns casos o metilfenidato é benéfico para alguns pacientes, enquanto para outros pode gerar mais efeitos adversos do que benefícios, embora muitos estudos tenham sido feito até hoje, ainda são necessárias novas pesquisas com melhor nível de evidência acerca de quais os fatores genéticos, sociais, ambientais ou da própria TDAH interferem no resultado do tratamento, é válido lembrar também que com o tempo de uso, o metilfenidato perde sua eficácia por conta de mecanismos adaptativos fisiológicos de metabolização fármacos, necessitando aumento de sua dose ao passar do tempo, para que atinja o efeito desejado, entretanto mais estudos a fim de avaliar quais tipos de pacientes estão mais propensos a terem esses efeitos adversos são muito importantes para a neurociência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado 27 de março de 2021];(11). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009885.pub2/full>
2. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado 23 de março de 2021];(5). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012069.pub2/full>
3. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, Smith CH. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [citado 28 de março de 2021];(9). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006997.pub2/full>
4. Martinhago F. TDAH e Ritalina: neuronarrativas em uma comunidade virtual da Rede Social Facebook. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. outubro de 2018 [citado 25 de maio de 2021];23:3327–36. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/nW6W5M9Tt4gzjKPcYdtfpzw/?lang=pt>
5. Storebø OJ, Faltinsen E, Zwi M, Simonsen E, Gluud C. The Jury Is Still Out on the Benefits and Harms of Methylphenidate for Children and Adolescents With

- Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. outubro de 2018 [citado 27 de maio de 2021];104(4):606–9. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.1149>
6. 6.Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado 26 de maio de 2021];(6). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007990.pub3/full/pt>
  7. 7.Keen D, Hadjikoumi I. ADHD in children and adolescents. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 4 de fevereiro de 2011 [citado 26 de maio de 2021];2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217800/>
  8. 8.REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE: PADRÃO OURO DE EVIDÊNCIA? | Baena | *Revista Médica da UFPR* [Internet]. [citado 10 de junho de 2021]. Disponível em: [https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/40706/pdf\\_4076](https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/40706/pdf_4076)
  9. 9.Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. junho de 2007 [citado 10 de junho de 2021];15(3):508–11. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&tlng=en)
  10. 10.SciELO - Brasil - Attention-deficit/hyperactivity disorder: the impact of methylphenidate on working memory, inhibition capacity and mental flexibility [Internet]. [citado 27 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/p3zTKkLP3j3dd4KHfdJKSVv/?lang=en>
  11. 11.Koneski JAS, Casella EB, Agertt F, Ferreira MG. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazilian sample study and literature review. *Epilepsy Behav* EB. julho de 2011;21(3):228–32.
  12. 12.Spencer TJ, Brown A, Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Lomedico A, et al. Effect of Psychostimulants on Brain Structure and Function in ADHD: A Qualitative Literature Review of MRI-Based Neuroimaging Studies. *J Clin Psychiatry* [Internet]. setembro de 2013 [citado 12 de junho de 2021];74(9):902–17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3801446/>
  13. 13.Chambry J, Billard C, Guinard M, Lacaze E, Idiart M-E, Delteil-Pinton F, et al. [Attention deficit disorder: multidisciplinary observational study over 1 year]. *L'Encephale*. junho de 2011;37(3):180–90.
  14. 14.Zimmer L. Positron emission tomography neuroimaging for a better understanding of the biology of ADHD. *Neuropharmacology* [Internet]. 1o de dezembro de 2009 [citado 26 de maio de 2021];57(7):601–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390809002676>
  15. 15.Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and

- adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 [citado 12 de junho de 2021];125(2):114–26. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x>
16. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. dezembro de 2009;57(7–8):579–89.
  17. Wohl M, Purper-Ouakil D, Mouren MC, Adès J, Gorwood P. [Meta-analysis of candidate genes in attention-deficit hyperactivity disorder]. *L'Encephale*. agosto de 2005;31(4 Pt 1):437–47.
  18. Golmirzaei J, Mahboobi H, Yazdanparast M, Mushtaq G, Kamal MA, Hamzei E. Psychopharmacology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Effects and Side Effects. *Curr Pharm Des*. 2016;22(5):590–4.
  19. Schveren LJS, de Zeeuw P, Durston S. MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1o de outubro de 2013 [citado 12 de junho de 2021];23(10):1151–64. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X12003057>
  20. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDA, TDAH) - Pediatria [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. [citado 10 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/dist%C3%BArbios-de-aprendizagem-e-desenvolvimento/transtorno-de-d%C3%A9ficit-de-aten%C3%A7%C3%A3o-hiperatividade-tda-tdah>.

# ASMA E EXERCÍCIO

## ASTHMA AND EXERCISE

*Victor Teixeira<sup>1</sup>; Paulo Cesar de Oliveira<sup>2</sup>;*

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos [teixeirav10@outlook.com](mailto:teixeirav10@outlook.com)

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos [pcotere@globo.com](mailto:pcotere@globo.com)

### RESUMO

**Introdução:** A asma induzida pelo exercício (AIE) ou broncoconstrição (espasmos) induzida pelo exercício corresponde uma obstrução transitória aguda nas vias aéreas após exercício físico de forte intensidade e contínuo, sendo geralmente descrita na literatura científica em indivíduos com diagnóstico prévio de asma brônquica. A prevalência da AIE acontece em torno de 4 a 15% da população em geral e em 12% de crianças em idade escolar, sendo que cerca de 90% dos asmáticos apresentam algum nível de alteração brônquica induzida pelo exercício. **Objetivo:** Apresentar a AIE como um possível diagnóstico em indivíduos asmáticos e não asmáticos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura científica existente através da consulta orientada nas bases de dados Scielo, PubMed, Google Scholar e BVS. **Discussão:** A presença de sintomas como tosse, sibilos, dificuldade de respirar, aperto no peito após o exercício pode induzir uma investigação ou não, pois pode-se considerar apenas características do sedentarismo, da prática não habitual de exercício físico. O quadro, geralmente, se inicia três a cinco minutos após exercício com pico de três a quinze minutos e desaparece espontaneamente após cerca de vinte a sessenta minutos de repouso. O diagnóstico é dado quando se tem redução de 10 a 15% VEF<sub>1</sub> após exercício em relação ao valor basal e alguns consensos relatam que seja observada essa redução em pelo menos dois momentos consecutivos. **Conclusão:** A AIE tem elevada prevalência em asmático e pode ser uma alteração presente em indivíduos não asmáticos. O tratamento da AIE engloba estratégias não farmacológicas e caso necessário, farmacológicas.

**Descritores:** “Asma” “Asma induzida por exercício” “Asma induzida por exercício diagnóstico” “Asma induzida por exercício prevenção e controle”

### ABSTRACT

**Introduction:** Exercise-induced asthma (EIA) or exercise-induced bronchoconstriction (spasms) corresponds to an acute transient obstruction in the

airways after intense and continuous physical exercise, and is generally described in the scientific literature in individuals with a previous diagnosis of asthma bronchial. The prevalence of EIA occurs in around 4 to 15% of the general population and 12% of school-age children, and around 90% of asthmatics have some level of exercise-induced bronchial alteration. **Aims:** To present EIA as a possible diagnosis in asthmatic and non-asthmatic individuals. **Methods:** This is a bibliographic review of the existing scientific literature through guided consultation in the Scielo, PubMed, Google Scholar and BVS databases. **Discussion:** The presence of symptoms such as coughing, wheezing, difficulty breathing, chest tightness after exercise can induce an investigation or not, as it can only be considered characteristics of a sedentary lifestyle, of the non-habitual practice of physical exercise. The condition usually starts three to five minutes after exercise with a peak of three to fifteen minutes and disappears spontaneously after about twenty to sixty minutes of rest. The diagnosis is made when there is a 10 to 15% reduction in FEV1 after exercise compared to the baseline value, and some consensus reports that this reduction is observed in at least two consecutive moments. **Conclusion:** EIA has a high prevalence in asthmatics and may be an alteration present in non-asthmatic individuals.

**Keywords:** “Asthma” “Asthma, Exercise-Induced” “Asthma, Exercise-Induced, diagnostic” “Asthma, Exercise-Induced, prevention and control”.

## INTRODUÇÃO

Os sintomas respiratórios induzidos por exercício físico podem ser comuns em diversas populações, no entanto, o diagnóstico de broncoconstrição induzida por exercício só pode ser estabelecido quando são observadas mudanças na função pulmonar após a atividade física<sup>1</sup>.

A asma induzida pelo exercício (AIE) corresponde uma obstrução transitória aguda nas vias aéreas após exercício físico de forte intensidade e contínuo, sendo geralmente descrita na literatura científica em indivíduos com diagnóstico prévio de asma brônquica<sup>2-5</sup>. No entanto, a broncoconstrição (espamos) induzida pelo exercício, é também descrita nos indivíduos com função pulmonar normal<sup>3,6</sup>. Alguns outros artigos afirmam que o termo “asma induzida por exercício” não deve ser mais usado pois relaciona que o exercício seria causa da asma<sup>4,7</sup>. Este trabalho de conclusão de curso (TCC), refere-se a asma induzida pelo exercício como sinônimo de broncoconstrição induzida pelo exercício.

AIE é caracterizada por dispneia, tosse, cansaço, dor torácica ou aperto no peito,



chiado e sibilos. O quadro, geralmente, se inicia três a cinco minutos após exercício com pico de três a quinze minutos e desaparece espontaneamente após cerca de vinte a sessenta minutos de repouso<sup>3,5,8,9</sup>. Episódios recorrentes de inflamação brônquica podem levar a remodelamento das vias aéreas, a obstrução crônica e irreversível, podendo gerar crises mais graves de AIE com insuficiência respiratória e morte<sup>7,10</sup>.

A prevalência da AIE acontece em torno de 4 a 15% da população em geral e em 12% de crianças em idade escolar, sendo que cerca de 90% dos asmáticos apresentam algum nível de alteração brônquica induzida pelo exercício<sup>2,3</sup>. Entretanto, AIE também pode ocorrer em indivíduos não asmáticos<sup>11</sup>. De modo geral, a broncoconstrição induzida por exercício ocorre mais frequentemente no grupo de asmáticos que não asmáticos<sup>4</sup>. É mais prevalente nos atletas que competem no frio. Há variação desta prevalência de acordo com modalidade esportiva, sendo cerca de 50% em atletas de “esqui cross country”, 35% em “hoquei no gelo”, 43% em “skatistas de velocidade” e 17% em atletas olímpicos de inverno e no verão<sup>2</sup>. Esportes muito intensos como natação, futebol e corrida de longa distância têm maior probabilidade de desencadear sintomas de AIE<sup>9</sup>.

Os fatores que determinam a AIE são a duração do exercício, a natureza e o tipo de exercício, o nível de ventilação/minuto alcançada, a presença de atopia, a hiperreatividade brônquica inespecífica basal, a presença de rinite, sinusite ou infecção viral recente e algumas condições ambientais/climáticas<sup>5</sup>.

A AIE pode ser assintomática e de difícil diagnóstico, visto que existem outros fatores, como a falta de condicionamento físico individual, que podem causar sintomas semelhantes. Deve-se buscar a detecção precoce da AIE para desenvolver e implementar estratégias farmacológicas e não farmacológicas com o objetivo de reduzir o impacto desta condição na qualidade de vida do indivíduo.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Apresentar a AIE como um possível diagnóstico em indivíduos asmáticos e não asmáticos.

### **Objetivos secundários**

- Estabelecer o diagnóstico diferencial da AIE com um quadro de falta de condicionamento físico.
- Apresentar a fisiopatologia e manejo terapêutico da AIE.



## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura científica existente através consulta orientada nas bases de dados Scielo, PubMed, Google Scholar e BVS.

Os descritores foram alcançados pelo *Medical Subject Headings* (MESH) terms, sendo estes: “*Asthma*”, “*Asthma, Exercise-Induced*”, “*Asthma, Exercise-Induced, diagnostic*”, “*Asthma, Exercise-Induced, prevention and control*”. Tais descritores foram empregados no site Pubmed, utilizando-se do operador booleano “AND” a fim de limitar a busca, sendo encontrados 344 publicações.

Para critério de inclusão, foram selecionados artigos científicos recentes, publicados em periódicos indexados e/ou de reconhecida importância no contexto da medicina respiratória, incluindo revisões sistemáticas e metanálises nos idiomas português e inglês, que abordassem os conhecimentos sobre asma induzida pelo exercício. Como critério de exclusão, foram desprezados todos os artigos que não pertenciam aos critérios de inclusão, não respondiam aos objetivos e os artigos publicados há mais de trinta anos. Foram selecionados os 15 artigos com maior relevância para o estudo proposto.

## DISCUSSÃO

A fisiopatologia da AIE é parcialmente elucidada. A interação entre fatores genéticos e ambientais participam da magnitude da resposta inflamatória e da hiper-responsividade das vias aéreas, da extensão do dano tecidual e remodelamento brônquico<sup>4,5</sup>.

A heterogenicidade acerca de AIE é dada pela associação das características individuais para doença asmática (atopia e ambiente), habilidade individual para o exercício a nível celular (limiar da membrana ao exercício físico), parte genética, psicológico e pelo próprio treinamento<sup>5</sup>.

Tanto fatores intrínsecos (rinite alérgica, atopia, asma, índice de massa corporal, anatomia da via aérea) quanto fatores extrínsecos (exposição ambiental, umidade, temperatura, aeroalérgenos, irritantes e poluições) podem impactar na função pulmonar dos atletas. Em mulheres, os hormônios sexuais podem melhorar ou piorar a performance da atleta. Muitos estudos destacam que no período pré-menstrual e durante a menstruação há piora dos sintomas asmáticos nas mulheres<sup>11</sup>.

Uma revisão mostrou que 42% das crianças e adolescentes avaliadas apresentaram AIE, no entanto, a maioria era asmático. Ademais, foi correlacionado a

sensibilização alérgica para ácaros com AIE e o estudo não mostrou associação do aumento do peso com esta patologia<sup>12</sup>.

Rizzo et al. (2015) avaliaram a prevalência de asma e ilustrou que a frequência de broncoconstrição induzida pelo exercício ocorre mais em crianças com asma moderada e grave do que com a doença intermitente ou leve. No entanto, mostrou que a asma intermitente apresentou menores reduções no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós exercício<sup>4</sup>.

Análises bibliográficas mostraram associação entre atopia e AIE em atletas, e a atopia se mostrou mais prevalente em atletas do sexo masculino do que no feminino. A prevalência ocorre em atletas elite ou de nível olímpico<sup>11</sup>.

Kut et al. (2017) fizeram um estudo em áreas rurais de Ilesa na Nigéria e mostrou prevalência de 9,2% de AIE entre as crianças com média de idade de 12 anos, sendo que nenhuma destas era diagnosticada previamente com asma. No entanto, houve associação com história pessoal de alergia de crianças e aves domésticas<sup>13</sup>.

Marefati et al. (2011) demonstraram um estudo realizado com estudantes jovens da cidade de Mashhad a qual mostrou uma prevalência de sintomas de asma em 12,5%, sendo que cerca de 90% destes tinham AIE e cerca de 61% de todos estudantes do sexo feminino eram sintomáticos. No geral o estudo mostrou que a frequência de sintomas respiratórios entre estudantes com AIE foi maior do que aqueles sem AIE<sup>14</sup>.

Burnett et al. (2016) mostraram que não houve diferença significativa da positividade dos testes para AIE em atletas com ou sem história prévia de AIE ou asma e nem com ou sem sintomas anteriores de AIE ou asma. Este estudo mostra que AIE pode estar sendo subdiagnosticada e ilustra a necessidade de orientar os atletas e os indivíduos sobre a existência desta patologia<sup>10</sup>.

Um estudo realizado em Taiwan mostrou prevalência de AIE em 52,5% das crianças asmáticas e apontou influência da temperatura e umidade do ar inspirado, sexo feminino, níveis elevados de IgE, atopia, maior sensibilização aos ácaros do pó doméstico na prevalência de AIE. Neste estudo, a maioria dos pacientes apresentou o maior declínio no VEF1 em 15 minutos após teste de desafio com exercício, corroborando com o fato da monitorização da função pulmonar ser feita nos primeiros 30 minutos pelo menos. Ademais, o estudo mostrou maior incidência de AIE em indivíduos com hiper-responsividade à metacolina<sup>1</sup>.

Durante o exercício intenso, ocorrem alterações que exigem a maior capacidade

do indivíduo que aumenta em geral a demanda ventilatória. Ocorre um aumento da ventilação por minuto (maior que 200 litros por minuto em atletas durante competição) que leva o indivíduo a inspirar grande quantidade de volume de ar, transformando a respiração em predominante oral, alterando a umidificação e o aquecimento do ar inalado e a rapidez da movimentação do ar<sup>4,5</sup>. A chegada do ar nos alvéolos vai promover transferência de calor extra e evaporação de água necessário para o condicionamento. Devido a essas intercorrências, ou seja, estresse térmico por resfriamento e reaquecimento e alteração osmótica por desidratação nas vias aéreas, pode acontecer dano epitelial, ativação sensitiva neuronal, liberação de histamina, leucotrienos e prostaglandinas, resposta anormal da vasculatura da circulação brônquica, o aumento da ventilação, a perda do filtro nasal para sendo mais suscetível a inalação de alérgenos e poluentes culminam para acentuar ou causar a broncoconstrição em indivíduos suscetíveis<sup>4,5</sup>.

Existem duas teorias plausíveis para explicação da AIE<sup>3,4,6,8</sup>. Uma delas é a denominada “Teoria Osmótica”, que considera a desidratação das vias aéreas decorrente da perda de água pelo trato respiratório através da inalação de ar seco durante exercício, aumentando a osmolaridade dos líquidos periciliares e liberando diversos mediadores químicos, que promovem contração da musculatura brônquica e por consequência a obstrução da via aérea. Nesse caso, a intensidade da inflamação brônquica, ou seja, liberação de leucotrienos, prostaglandinas e eosinófilos é um fator relacionado a AIE. O efeito térmico nas vias aéreas, ou seja, resfriamento seguido de um reaquecimento pós exercício, causa hiperemia reativa da vasculatura brônquica após constrição microvascular e edema nas paredes das vias aéreas por hiperperfusão de “rebote”<sup>3,4,6,8</sup>. Essa é denominada “Teoria Térmica”. Existem estudos que associam o elevado consumo de sal como fator de risco para tal enfermidade, sendo esta ilustrada pela saturação de ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> na musculatura lisa das vias aéreas e por consequência sobrecarrega o Ca<sup>++</sup> ATPase como regulador do influxo/efluxo de eletrólitos na musculatura lisa e portanto, acentua contratilidade da musculatura lisa e broncoconstrição<sup>3,4,6,8</sup>.

Outras hipóteses foram levantadas para explicar a obstrução de vias aéreas nos indivíduos após exercício físico, dentre elas destaca-se a hipocapnia, a acidose láctica (o aumento da concentração de íon hidrogênio pode promover liberação de mediadores dos mastócitos e acúmulo de bradicininas, podendo estimular receptores no seio

carotídeo), desequilíbrio da descarga alfa e beta adrenérgica, ligação de alérgenos inalados nos receptores de IgE da superfície celular podendo liberar diversos mediadores que induzem a contração do músculo liso, edema da mucosa brônquica e secreção de muco<sup>8</sup>.

Em um determinado estudo foram analisados nadadores de competição, submetidos a teste de provocação com metacolina, hiperpneia voluntária eucápnica, mensuração de óxido nítrico exalado e biópsia brônquica. Verificou-se em conclusão que os indivíduos com asma brônquica apresentaram mais biomarcadores inflamatórios como eosinófilos e mastócitos na mucosa brônquica e maior expressão de colágeno do tipo I e III na submucosa quando comparado com indivíduos saudáveis não asmáticos<sup>4</sup>.

Costa et al (2008) mostraram um estudo onde foi observado que a broncoconstrição induzida por exercício apresenta aumento do níveis de mediadores inflamatórios e que provocam broncoconstrição, como leucotrienos, histamina, ativação de linfócitos do tipo Th-2 na periferia culminando em aumento da produção de IgE e ativação de eosinófilos, aumento do influxo e ativação eosinofílica<sup>6</sup>.

Alvares et al (2013) apresentaram um estudo onde este correlacionou o nível de eosinófilos e das proteínas catiônicas do eosinófilo na expectoração com uma maior gravidade da AIE<sup>8</sup>.

A presença de sintomas como tosse, sibilos, dificuldade de respirar, aperto no peito após exercício pode induzir uma investigação ou não, pois pode-se considerar apenas características do sedentarismo, da prática não habitual de exercício físico. A maioria dos doentes se recuperam de forma espontânea em 30 minutos, no entanto, cerca de 50% recupera no período refratário de uma hora<sup>8</sup>. O relato de sintomas apresentam baixo valor preditivo para diagnóstico, visto que em diversos estudos mostraram que as queixas respiratórias podem não apresentar AIE e muitos sem queixas podem ter AIE relevante<sup>3,4,7</sup>.

Desde 2016, a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia preconiza o diagnóstico de AIE por meio do teste de broncoprovocação padronizado (exercício ou substituto)<sup>11,12</sup>. Portanto, o diagnóstico definitivo é feito pela realização de um teste de exercício por meio de uma corrida ou pedalada em uma intensidade de 80 a 90% da frequência cardíaca máxima de reserva por 6 a 8 minutos e espirometria mensurada antes do exercício e após (a cada cinco minutos até vinte minutos)<sup>3,4</sup>. Há recomendações que o atleta faça exercício no ar seco (menos que 10 mg H<sub>2</sub>O/L). O diagnóstico é dado

quando se tem redução de 10 a 15% VEF<sub>1</sub> após exercício em relação ao valor basal e alguns consensos relatam que seja observada essa redução em pelo menos dois momentos consecutivos<sup>3,4</sup>.

Nos asmáticos, a presença de broncoconstrição induzida pelo exercício está relacionada com um controle insatisfatório da asma. Ao realizar atividade física antes do exame pode resultar em falso negativo devido ao período refratário que pode ser até quatro horas<sup>3,4</sup>.

A gravidade de AIE pode ser classificada em leve (queda do VEF<sub>1</sub> entre 10 a 25%), moderada (queda do VEF<sub>1</sub> entre 25 a 50%) e grave (queda maior que 50% do VEF<sub>1</sub>)<sup>15</sup>.

Existem outros métodos de broncoprovocação. Um dos mais estudados é a hiperventilação voluntária eucápnica (HVE) a qual analisa a hiper-responsividade brônquica desencadeada por mecanismos hiperosmolar. É feito por meio da solicitação de hiperventilação voluntária por 6 minutos no ar seco, com a adição de 5% de CO<sub>2</sub> para evitar alcalose respiratória. Existe também o método de inalação por nebulização de solução salina hipertônica a 4,5% e de cápsulas de concentrações crescentes de manitol em pó aspirado através de inaladores<sup>4</sup>.

Recomenda-se suspender beta-agonista de curta ação 6 a 8 horas antes do teste, os de longa duração dois dias antes, a teofilina de liberação lenta em 48 horas, os bloqueadores de leucotrienos em 24 horas e corticoide inalatório por 3 dias. Evitar alimentos com cafeína no dia do exame e evitar realizar o exame nos indivíduos com infecção aguda de vias aéreas no último mês<sup>4</sup>.

Diversos estudos mostram que, caso o indivíduo seja negativo no primeiro teste, deve-se submetê-lo a um segundo teste para excluir a AIE, principalmente se forem atletas<sup>4</sup>.

Existem inúmeras patologias a serem excluídas no paciente com dispneia induzida pelo exercício, inclui disfunção de cordas vocais, laringotraqueomalácea, doença no parênquima pulmonar, limitação ao exercício normal, doença do refluxo gastroesofágico e insuficiência cardíaca congestiva<sup>6</sup>.

O tipo de exercício, a intensidade e a sua duração, assim como qualidade do ar inspirado (temperatura e umidade, presença de poluentes) pode contribuir para o desencadeamento da AIE. São mais suscetíveis os indivíduos que praticam esportes na neve ou no gelo ou em lugares secos ou com poluentes particulados ou gasosos (águas

cloradas e cobertas), esporte com maior resistência (demanda maior e sustentada ventilação)<sup>4</sup>.

Os indivíduos asmáticos tem condicionamento físico reduzido quando comparados com os não asmáticos, por apresentar queda significativa da função pulmonar. Existem tratamentos não farmacológicos como um treinamento físico para melhorar a capacidade aeróbia, diminuição da ventilação por minuto e da resposta broncoconstritiva ao exercício, a fim de melhorar a sensação de falta de ar. Somado a isto, é importante evitar esportes em clima frio e/ou seco ou que demandam alta ventilação por minuto<sup>2</sup>.

Uma forma de prevenir o fenômeno da broncoconstricção consiste em realizar atividades com curtos intervalos entre os exercícios e fazê-los de forma repetida na mesma condição até 2 a 4 horas após, provavelmente por diminuir mediadores inflamatórias durante a pausa e consequente a crise. Atribui-se este fenômeno a um período refratário da asma induzida pelo exercício onde a musculatura brônquica se encontra menos responsiva aos estímulos espasmosgênicos. As atividades, tanto de alongamento (andar devagar e aumentar lentamente a velocidade) como exercícios aeróbicos (polichinelos) devem durar de 10 a 15 minutos para atingir até 50 a 60% da frequência cardíaca máxima. Recomenda-se um relaxamento (andar ou alongar-se) por 5 a 10 minutos após o exercício. Portanto, se for iniciar uma atividade intensiva, recomenda-se antes realizar um aquecimento de baixa a moderada intensidade<sup>2,3,4,9,15</sup>.

Entre as medidas não farmacológicas para melhorar o desempenho inclui-se o uso de um lenço ou algo semelhante antes e durante exercícios ao ar livre, para ampliar a umidade e o aquecimento do ar inalado. Outras medidas seriam o controle de peso, a melhora do condicionamento físico e a otimização da ingesta alimentar<sup>15</sup>.

As atividades físicas podem ser uma fonte terapêutica para melhorar os sintomas do paciente e diminuir a gravidade da AIE<sup>2,3,4,6</sup>. A natação em piscina aquecida é um esporte bem tolerado pelos asmáticos, assim como outros programas de treinamento físico em situações que não tenham um clima frio e/ou seco ou que demandem alta ventilação por minuto. De forma geral, recomenda-se escolher o tipo e a duração apropriada do exercício, realizar aquecimento pré-exercício, reduzir a perda de calor e água por via respiratória e, caso necessário, utilizar medicamentos. Há ainda a recomendação de observar uma dieta rica em ômega 3 para diminuir leucotrienos e outros mediadores, melhorar função pulmonar e a resposta broncodilatadora<sup>2,3,4,6</sup>.



O manejo farmacológico pode ser feito por meio da utilização de drogas beta-adrenérgicas de ação curta duração (salbutamol, fenoterol e terbutalina) via inalação, cerca de 5 a 10 minutos antes do exercício, sendo que sua ação não dura mais que 2 a 4 horas, devendo ser usado de forma intermitente para evitar taquifilaxia<sup>3,4,15</sup>. Caso esta terapia não seja mais eficaz, pode-se associar o beta agonista de curta duração com corticoide inalatório visando a minimizar a taquifilaxia e controlar a inflamação<sup>4,15</sup>. O corticoide por via inalatória é usualmente feito para estabilizar a asma e pode modificar a longo prazo a AIE<sup>4,15</sup>.

De forma alternativa, pode-se utilizar os agentes anticolinérgicos (brometo de ipratrópio). Estas drogas proporcionam broncodilatação, e por conseqüente, diminui a obstrução da via aérea<sup>3</sup>. Os beta agonistas de longa duração (formoterol, salmeterol) podem ser a medicação de escolha para ser utilizado de forma diária, podendo atingir até 12 horas de broncodilatação. Podem ser usados em associação com corticoide inalatório, como beclometasona ou budesonida, quando o corticoide isolado em doses baixas não é eficaz no controle da asma<sup>15</sup>.

Uma outra possibilidade seria, utilizar o cromoglicato de sódio 15 a 20 minutos antes do exercício<sup>6</sup>. Em atletas de alta performance ou pacientes em condições extremas (ar seco e frio) pode-se combinar beta 2 agonista de curta ação e cromoglicato<sup>6</sup>. Em indivíduos com sintomas mesmo com uso de broncodilatador antes do exercício, recomenda reduzir intensidade deste e caso persistam os sintomas utiliza-se novamente o medicamento de alívio<sup>9</sup>.

Indivíduos com asma crônica e AIE podem utilizar diariamente, antes do exercício, os antagonistas de receptor de leucotrieno ou um agente estabilizador de mastócitos, como o montelucaste, que promove proteção contra AIE duas horas após administração de uma dose única e dura por 24 horas<sup>6,15</sup>.

Não há peculiaridades do tratamento da asma não induzida por exercício no atleta e não atleta, no entanto o objetivo do tratamento em atletas é controlar os sintomas da asma, prevenir a progressão e reduzir o impacto na performance do indivíduo. Neste caso, os médicos devem ficar atentos às medicações que são permitidas nas competições<sup>4</sup>.

A educação continuada dos indivíduos asmáticos com AIE, para o uso de beta agonista antes do exercício, deve ser feita para evitar que ocorra interrupção na atividade física pelos sinais de exacerbação ou evitar que façam esforços violentos. Ademais, todo

paciente asmático tem que ser orientado quanto a prática de exercícios, podendo-se sugerir atividades aquáticas, ginásticas, musculação, artes marciais, yoga, voleibol e basquetebol<sup>8</sup>.

Nos casos em que o frio possa desencadear a AIE, deve-se utilizar lenço ou máscara sobre o nariz e a boca para aquecer o ar e tentar respirar pelo nariz. Durante a primavera, quando a quantidade de pólen aumenta e a precipitação de chuvas é baixa, o ideal é evitar atividades ao ar livre. Na metade ou final do dia a poluição do ar está mais elevada, dessa forma, deve-se evitar atividades vespertinas ao ar livre<sup>9</sup>.

O exercício regular melhora as condições da asma por aumentar a capacidade de resistência, a função pulmonar e a qualidade de vida. Diversos estudos mostram que a prática de exercício físico reduz significativamente a gravidade da AIE<sup>15</sup>.

De forma geral, os pilares para manter uma boa forma física no paciente asmático são: identificar fatores desencadeantes da asma, ter acesso ao medicamento antes do esforço físico, realizar aquecimentos antes dos exercícios e finalizar com exercícios de relaxamento. Ademais, recomenda-se cessação de tabagismo<sup>9</sup>.

## CONCLUSÃO

A AIE tem elevada prevalência em asmático e pode ser uma alteração presente em indivíduos não asmáticos. Se apresenta com dispneia, tosse, cansaço, dor torácica ou aperto no peito, chiado, sibilos. O quadro tem início em três a cinco minutos após exercício com pico de três a quinze minutos e desaparecimento espontâneo após cerca de vinte a sessenta minutos de repouso. Alguns fatores podem contribuir para o desencadeamento da AIE, inclui tipo, intensidade e duração do exercício, qualidade do ar inspirado (temperatura e umidade, presença de poluentes).

O exercício intenso demanda maior capacidade ventilatória que leva a maior inspiração de volume de ar e sua respiração transforma em oral alterando a umidificação e aquecimento do ar inalado. Portanto, o estresse térmico por resfriamento e reaquecimento e alteração osmótica por desidratação nas vias aéreas provoca diversas alterações, como liberação de histamina, leucotrienos e prostaglandinas que leva na acentuação ou provocação de broncoconstrição em indivíduos suscetíveis.

Com o objetivo de diferenciar um quadro de sedentarismo com a enfermidade em questão, é preconizado a avaliação com um teste de broncoprovocação padronizado (exercício ou substituo). Portanto, uma redução de 10 a 15% na VEF1 após exercício em relação ao valor basal ou redução em pelo menos dois momentos consecutivos confere

o diagnóstico de asma induzida pelo exercício.

O tratamento da AIE engloba estratégias não farmacológicas e caso necessário, farmacológicas. O tratamentos não farmacológicos preconiza que seja evitado fatores desencadeantes, controle do peso e da dieta rica em ômega 3 e treinamento físico com atividades com curtos intervalos e em casos de atividades intensas realizar aquecimento de baixa a moderada intensidade. De forma geral, o tratamento farmacológico é realizado com uso de drogas beta-adrenérgicas de ação curta duração (salbutamol, fenoterol e terbutalina) via inalação, cerca de 5 a 10 minutos antes do exercício.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lin LL et al. Exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma: An observational cohort study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2019;52(3):471-9.
2. Melo RE, Solé D. Tratamento da asma induzida por exercício: da criança ao atleta profissional. *Revista Brasileira de Alergia e imunopatologia*, 2002;25(2); 61-70.
3. Laitano O, Meyer F. Asma induzida pelo exercício: aspectos atuais e recomendações. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1).
4. Rizzo JA et.al. Broncoespasmo induzido por exercício no atleta. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(2):47-55.
5. Filipe MC, Delgado JL, Vaz M. Asma e exercício. *Rev Port. Imunoalergol*. 1996.
6. Costa AA, Noronha A. Asma induzida por exercício e asma variante com tosse. *Pulmão RJ*. 2008;1:542-4.
7. *Parsons JP et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. American Journal of Respiratory and critical Care Medicine*. 2013;187.
8. Alvares ME. Asma de esforço ou asma induzida pelo exercício. *Rev Port Pneumol 2001 VII*. 2013-2015;139(2).
9. *Sockrider M et al. Patient Education Series: American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175, 5-6.
10. Burnett DM, Burns S, Merritt SM, Wick J, Sharpe M. Prevalence of Exercise-Induced Bronchoconstriction Measured by Standardized Testing in Healthy College Athletes. *Respiratory Care*. 2016;61(5):571-576.
11. Bauza DER, Silveyra P. Sex Differences in Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7270.
12. Luz MI, Simão CA, Liberato H. *Broncostricção induziad pelo exercício, um complemento ao diagnóstico de asma*. *Rev Ped SOPERJ*. 2019;19(4):90-94.
13. Kuti BP et al. Prevalence and factors associated with exercise-induced bronchospasm among rural school children in Ilesa, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2017;24: 107-13.
14. Marefati H, Nikbine H, Boskabady MH. Prevalence of Exercise Induced Asthma in

- Female School Students. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2011;10(4):273-9.
15. Jayasinghe H, Kopsaftis Z, Carson K. Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction. Respiration. 2015;89(6):505-12.

# USO DA ATROPINA COLÍRIO NO CONTROLE DA MIOPIA

## USE OF ATROPINE EYEDROPS IN MYOPIA CONTROL

Bruno F. de Melo <sup>1</sup>; Luís Roberto B. de Melo <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.  
<sup>2</sup>Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.  
luisrbmelo@hotmail.com

### RESUMO

**Introdução:** A miopia é uma condição ocular prevalente e uma questão de saúde pública preocupante em todo o mundo, pela sua incidência que vêm exponencialmente aumentando recentemente. Essas circunstâncias somadas à uma relação com redução de qualidade de vida e maior risco complicações oftalmológicas futuras fez com que a métodos farmacológicos fossem estudados para controlar o avanço dessa patologia. A atropina ganhou força nesse cenário como um potencial tratamento para reduzir a progressão da miopia, embora ainda seja obscuro seu mecanismo de ação e dosagem ideal. **Objetivo:** Expor as evidências na literatura sobre a eficácia das diferentes concentrações do colírio de atropina no controle da miopia em crianças, avaliando seus efeitos no equivalente esférico e comprimento axial, além de manifestações adversas. **Métodos:** Foi consultada na base de dados da MEDLINE os descritores de saúde relacionados ao tema com publicação entre 2015 e 2021, em inglês. Foram selecionadas pesquisas com as propostas “*Clinical Trial*”; “*Meta-Analysis*”; “*Randomized Controlled Trial*”; “*Systematic Review*” e aplicados critérios de exclusão nos resultados, restando 17 artigos no total. **Conclusões:** A atropina em baixas doses, especialmente 0.01%, demonstrou maior eficiência no controle da miopia, associada a um menor risco de efeito rebote após cessar seu uso. Há um padrão dose-dependente na eficácia da atropina e na magnitude dos efeitos adversos. É necessária a realização de mais estudos com maiores grupos amostrais de pacientes em uso de atropina, em diferentes populações e por maior período de acompanhamento para realmente definir um papel de destaque para o uso da atropina com maior segurança e embasamento científico.

**Descritores:** “Miopia”, “Atropina”, “Soluções Oftalmológicas”

### ABSTRACT

**Introduction:** Myopia is a prevalent eye condition and a concerning public health issue worldwide, due to its exponentially increase in incidence recently. These

circumstances added to a relation with reduced quality of life and higher risk of future ophthalmologic complications caused pharmacological methods to be studied to control the advance of this pathology. Atropine gained strength in this scenario as a potential treatment to reduce the progression of myopia, although through which mechanisms and dosages it is still unclear. **Objectives:** To expose the evidence in the literature about the efficacy of atropine eye drops' different concentrations in the control of myopia in children, evaluating its effects on spherical equivalent and axial length, as well as its adverse manifestations. **Methods:** The MEDLINE database was consulted for the health descriptors related to the theme with publication between 2015 and 2021, in English. Researches were selected with proposals "Clinical Trial"; "Meta-Analysis"; "Randomized Controlled Trial"; "Systematic Review" and applied exclusion criteria in the results, leaving 17 articles in total. **Conclusions:** Low-dose atropine, especially 0.01%, showed greater efficiency in myopia control, associated with a lower risk of rebound-effect after ceasing use. There is a dose-dependent pattern in the efficacy of atropine and in the magnitude of adverse effects. Further studies with larger sample groups of atropine patients are needed in different populations and for longer duration to really define a prominent role for atropine with better safety and scientific foundation.

**Keywords:** "Myopia", "Atropine", "Ophthalmic Solutions"

## INTRODUÇÃO

A miopia é uma condição ocular mais comum no mundo que consiste em uma falha refrativa no foco de um objeto observado pelo indivíduo, especialmente em distâncias maiores, fazendo com que os raios de luz do meio externo sejam convergidos, com uma conseqüente formação de imagem em um ponto anterior a retina.<sup>1,2</sup> A origem de tal condição pode estar relacionada ao cristalino e córnea ou a um diâmetro do globo ocular. Estimativas a nível mundial sugerem que em 2020 existiam cerca de 2,5 bilhões de míopes, podendo esse número ascender para um valor próximo a 5 bilhões ao ano de 2050.<sup>3</sup> O aumento previsto na prevalência da miopia na população mundial pode estar intimamente associado ao desenvolvimento desta cada vez mais precocemente, antes da idade mais típica de progressão, entre 8 e 15 anos de idade, sendo demonstrado em estudos que a miopia progride mais rapidamente quanto menor a idade do paciente quando esta começa a se desenvolver, o que se associa no futuro a uma maior chance do indivíduo apresentar alta miopia (> - 6.0 D) quando adulto.<sup>4</sup>

A tendência atual da realização de atividades em locais fechados pelas crianças



e cada vez menos em ambientes externos possui suposta ligação com o aumento da incidência da miopia nessa faixa etária, mais precocemente que o esperado. Foi observado um aparente efeito protetor na prática frequente de atividades ao ar livre, em contraste com o maior tempo de atividades com proximidade constante do objeto observado, como uso de dispositivos eletrônicos e leitura, que poderia relacionado ao desenvolvimento da miopia.<sup>2</sup> Embora o efeito protetor não seja ainda explicado, este pode ser provavelmente explicado por uma exposição à luz solar durante as atividades ao ar livre, já que estímulos luminosos na retina sabidamente provocam liberação de dopamina por esta camada, que supostamente pode agir de modo a inibir o crescimento do globo ocular. A correlação dos níveis de vitamina D com ao desenvolvimento de miopia era uma hipótese promissora, porém carece de evidências para definir que a associação observada era um determinante direto, parecendo mais uma consequência da própria exposição solar e raios UV.<sup>5</sup> Contudo, a promoção da exposição solar e as atividades ao ar livre como forma isolada de intervenção não mostraram resultados satisfatórios.<sup>6</sup>

Embora ainda obscuros os fatores ligados à gênese e progressão da miopia, o aumento do diâmetro do globo ocular é amplamente avaliado como parâmetro em estudos a fim de acompanhar a evolução do paciente míope com diferentes tratamentos, juntamente com o equivalente esférico. O comprimento do globo ocular realmente parece aumentar acompanhando o desenvolver da miopia, bem como se manter quando o paciente é tratado, reforçando essa correlação.<sup>7,8</sup>

Com o crescimento anormal do globo ocular, a expansão da esclera pode acabar por levar a um estiramento das camadas mais internas do olho, em especial a coroide, que se torna mais fina. A coroide se situa entre a esclera e a retina, e justamente por sua localização vem sido alvo de pesquisas sobre a influência de sua espessura com o crescimento dos olhos.<sup>9</sup> Outro dado que reforça a necessidade de um tratamento adequado para a miopia é sua relação como fator de risco para desenvolvimento descolamento de retina, maculopatia míope e glaucoma, sendo o risco aumentado de acordo com o grau da miopia.<sup>9,10</sup>

A atropina é um alcaloide derivado da planta *Atropa belladonna* que atua como um antagonista não seletivo de receptores muscarínicos que vem sendo estudado na redução do avanço da miopia em crianças. Em concentrações elevadas, a atropina bloqueia todos os subtipos de receptor, porém é proposto que em doses menores, por

volta de 0.01%, seja obtidos os efeitos terapêuticos (receptores M1 e M4) com mínimo impacto na pupila e na amplitude de acomodação (receptor M3).<sup>2,11</sup> Embora ainda incerto o mecanismo que a atropina atua ao retardar o avanço da miopia, sabe-se que é dose-dependente, sendo atualmente estudado um efeito de espessamento da coroide com uso da atropina nas apresentações de 0.01 a 1%, ação esta que teoricamente reduziria a progressão do aumento do globo ocular.<sup>9,12</sup>

## **OBJETIVOS**

Expor as evidências científicas sobre a eficácia do colírio de atropina na redução da progressão da miopia em crianças, avaliando em suas diferentes concentrações seus efeitos no equivalente esférico e comprimento axial, além de manifestações adversas.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão de literatura. Para seleção dos estudos a serem incluídos nesta revisão, foi consultada a base de dados da MEDLINE (National Library of Medicine), através da plataforma PubMed. Foram utilizados os descritores de saúde (myopia [MeSH Terms]) AND (atropine [MeSH Terms]), com a publicação datada entre 2015 e 2021, nos idiomas inglês, sendo encontrados inicialmente um total de 105 artigos. Para uma maior seleção, visando encontrar os dados com maior evidência científica, foram filtrados os artigos com as seguintes propostas de estudo: Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Review. Deste modo, foram excluídos 83 artigos na busca, que não seriam compatíveis com os termos e filtros aplicados. Dos 22 artigos encontrados na pesquisa, foram selecionados 17 com base na relação dos temas e resumos com a proposta desta revisão.

## **RESULTADOS**

Foram analisadas uma série de estudos com objetivo de comparar a progressão da miopia, majoritariamente em crianças, com o uso do colírio de atropina em diferentes dosagens. Para levantamento dos dados, foram selecionados estudos que poderiam possibilitar uma avaliação crítica da eficácia, relação dose-dependente com desfecho positivo ou com efeitos colaterais, passíveis de impossibilitar seguimento do processo terapêutico. Para isso, um acompanhamento seriado e à longo prazo dos pacientes, com uma baixa taxa de desistência, salvo por reações adversas, foi necessário para garantir um maior grau de confiabilidade e evidência. A escolha dos pacientes a ingressarem nos estudos foi baseada, em geral, na faixa etária infantil, registro prévio da progressão da

miopia e equivalente esférico de base.

Um dos principais estudos na área foi um ensaio clínico randomizado com duplo-cego foi realizado nesses parâmetros, denominado *Atropine for the Treatment of Myopia 2 (ATOM 2)*, sendo conduzido por 5 anos com 400 crianças asiáticas, população com elevada prevalência de miopia. Foi dividido em três fases, com a fase 1 de duração de 24 meses, sendo os grupos separados de forma randômica com o uso de atropina a 0.5%, 0.1% e 0.01% diariamente e com um grupo de controle/placebo. O resultado após os 2 anos de intervenção no equivalente esférico nos grupos com atropina a 0.5%, 0.1% e 0.01% foi de, respectivamente: -0.30 dioptrias (D), -0.38 dioptrias (D) e -0.49 dioptrias (D) frente a um aumento superior a - 1.00 dioptrias no grupo controle durante o mesmo período. A segunda fase se consistiu em um período de 12 meses de interrupção do tratamento em todos os pacientes, com acompanhamento seriado da progressão da miopia após a cessação da atropina. Do total de pacientes presentes na primeira fase, o equivalente a 56% teve documentada progressão em 0.5 dioptrias no período após a interrupção do tratamento, sendo 24% do grupo que inicialmente recebeu atropina a 0.01%, 59% do grupo em uso da atropina a 0.1% e 69% no grupo com atropina a 0.5%. Em seguida, na terceira fase, os pacientes que progrediram mais de 0.5 dioptrias tiveram seu tratamento reiniciado com atropina a 0.01% para todos os grupos. No fim deste novo período de 24 meses de tratamento com atropina a 0.01% para todos os grupos, a evolução do equivalente esférico dos pacientes inicialmente inseridos nos grupos de 0.01%, 0.1% e 0.5% foi de, respectivamente, - 0.69 D, - 0.81 D e - 0.84 D, totalizando uma progressão total nos 5 anos de estudo, uma progressão de - 1.38 D, - 1.83 D ( $p = 0.003$ ) e 1.98 D ( $p < 0.001$ ) nestes mesmos grupos.<sup>7</sup>

A documentação das alterações no comprimento axial dos pacientes se enquadraria como objetivo secundário nessa pesquisa, embora tenham sido registradas. Ao início da terceira fase, não havia sido demonstrada diferença importante no comprimento axial em todos os 3 grupos em uso de atropina ( $P = 0.653$ ). No entanto, ao final da fase 3 a variação média do comprimento axial foi menor no grupo da atropina 0.01% ( $0.19 \pm 0.18$  mm) em comparação aos grupos em uso de 0.1% ( $0.24 \pm 0.21$  mm,  $P = 0.042$ ) e 0.5% ( $0.26 \pm 0.23$  mm,  $P = 0.013$ ). Ao longo dos 5 anos, a variação total documentada no comprimento axial dos pacientes nos grupos 0.01%, 0.1%, e 0.5% foi de, respectivamente,  $0.75 \pm 0.48$  mm,  $0.85 \pm 0.53$  mm e  $0.87 \pm 0.49$  mm ( $P = 0.185$ ). Nas crianças que não reiniciaram o tratamento com atropina, o alongamento do globo ocular

desacelerou gradualmente durante a fase 3 e não houve diferença entre os grupos aos 5 anos ( $P = 0.555$ ). Nas crianças as quais a atropina foi reiniciada, o alongamento do globo ocular desacelerou em todos os grupos ( $0.32 \pm 0.22$  mm no grupo de 0.01%,  $0.27 \pm 0.25$  mm no grupo de 0.1%,  $0.29 \pm 0.25$  mm no grupo 0.5% durante a terceira fase para uma taxa inferior à observada durante a primeira fase no grupo de 0.01% que necessitava reiniciar o tratamento ( $0.58 \pm 0.27$  mm,  $P < 0.001$ ).<sup>7</sup>

Tendo em vista esses parâmetros, um outro ensaio clínico randomizado foi avaliado, realizado em duplo-cego com 438 crianças, denominado *Low-concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP)*. No estudo *LAMP*, organizado em 2 fases de 12 meses cada, as doses de atropina avaliadas foram de 0.05%, 0.025% e 0.01% versus placebo. Na segunda fase, tendo em vista os resultados positivos dos estudos durante o primeiro ano e considerando princípios éticos, os pacientes inicialmente no grupo controle passam a receber atropina 0.05%. Ao fim do segundo ano, os indivíduos em uso, respectivamente, das concentrações 0.05%, 0.025% e 0.01% progrediram em  $-0.55 \pm 0.86$  D ( $p = 0.015$ ),  $-0.85 \pm 0.73$  D ( $p < 0.001$ ) e  $-1.12 \pm 0.85$  D ( $p = 0.10$ ). O grupo que inicialmente estava recebendo placebo e passou a utilizar atropina 0.05% durante o segundo ano manteve uma média de  $-1.00 \pm 0.77$  D durante os 2 anos, com uma progressão de  $-0.18 \pm 0.49$  D apenas no período em que esteve em tratamento com a atropina. O aumento comprimento do globo ocular também foi documentado, sendo demonstrada uma variação de  $0.39 \pm 0.35$  mm ( $p = 0.04$ ),  $0.50 \pm 0.33$  mm ( $p < 0.001$ ) e  $0.59 \pm 0.38$  mm ( $p = 0.10$ ) nos respectivos grupos de atropina a 0.05%, 0.025% e 0.01%.<sup>8</sup>

Um outro ensaio clínico randomizado realizado com 126 crianças entre 5 a 10 anos e diagnóstico de baixa miopia (entre  $-0.50$  e  $-2.00$  D) foram divididas igualmente em um grupo de intervenção com colírio de atropina 0.5% diariamente e um grupo de controle, com objetivo de comparar o equivalente esférico, comprimento axial e efeitos adversos durante 1 ano. Todos os resultados apresentados foram calculados com base na média de diferença em relação à linha de base (IC = 95%). A progressão do equivalente esférico nos grupos de intervenção e controle foi, respectivamente, de  $-1.1$  ( $-1.5, -0.8$ ) D e  $-1.4$  ( $-1.8, -1.1$ ) D ( $p = 0.37$ ) após os primeiros 4 meses de tratamento;  $-0.9$  ( $-1.3, -0.6$ ) D e  $-1.9$  ( $-2.4, -1.5$ ) D ( $p < 0.01$ ) após 8 meses;  $-0.8$  ( $-1.1, -0.4$ ) e  $-2.0$  ( $-2.5, -1.6$ ) D ( $p < 0.01$ ) após 12 meses. As variações do comprimento axial em ambos os grupos também foram documentadas durante o período, apresentando os seguintes dados nos grupos de intervenção e controle, respectivamente: 23.4 (21.9,

24.8) mm e 23.8 (22.3, 25.6) mm ( $p = 0.26$ ) em 4 meses; 23.2 (21.4, 25.0) mm e 24.1 (21.7, 26.4) mm ( $p < 0.01$ ) em 8 meses; 23.0 (20.7, 25.5) mm e 24.3 (21.2, 26.8) mm ( $p < 0.01$ ) em 12 meses.<sup>6</sup>

Já uma meta-análise envolvendo 19 estudos e 3137 crianças realizada com o objetivo de avaliar a eficácia de diferentes doses de atropina como terapia para crianças com miopia. A diferença na progressão média da miopia registrada entre pacientes com uso da atropina em doses e grupo controle, em 1 ano, foram de 0.50 D (0.24 - 0.76, IC = 95%,  $P < 0.001$ ) em crianças com baixas doses de atropina; 0.57 D (0.43 - 0.71 D, IC = 95%,  $P < 0.001$ ) em doses moderadas de atropina; 0.62 D (0.45 - 0.79 D, IC = 95%,  $P < 0.001$ ) para crianças com atropina em altas doses.<sup>3</sup>

## DISCUSSÃO

A miopia tipicamente inicia durante a infância e progride mais rápido durante essa fase. Por mais que a visão possa ser corrigida com uso de óculos, lentes de contato ou cirurgia refrativa, os riscos relacionados ao surgimento posterior de complicações e perda visual, que são inclusive proporcionais ao grau de miopia, seguem presentes a despeito da correção isolada com os métodos citados.<sup>10</sup> Além disso, a miopia é também responsável por piora na qualidade de vida dos pacientes com essa condição e gera elevados gastos anuais nos serviços de saúde por todo o mundo para sua correção. Tendo em vista esses fatores, seria razoável a busca por um método para frear o desenvolvimento da miopia o mais precocemente possível.

Nesse cenário da busca de um tratamento definitivo para a miopia, em especial entre os farmacológicos surgiu a atropina, fármaco com estudos prévios demonstrando evidências consistentes acerca de sua eficácia.<sup>12,14</sup>

Um dos fatores responsáveis pela gênese e evolução da miopia é o aumento no comprimento axial do olho, que possui associação bem descrita na literatura e impacta diretamente a progressão do equivalente esférico. Nesse aspecto, foi observado um efeito antimioopia do colírio de atropina ao retardar o crescimento axial por um mecanismo de sinalização de feedback para aumento da espessura da camada coroide em uma faixa concentrações que varia desde 1% até 0,01%.<sup>9</sup> Porém, foi observado que a miopia não estabiliza completamente com a atropina, pois parte do aumento do comprimento axial deve ser esperado de acordo com o crescimento fisiológico relacionado à idade. Além da coroide, a atropina parece atuar também nas outras camadas do globo ocular, com ação em dosagens relativamente baixas em cascatas neuroquímicas que se iniciam

nos receptores M1/4, provavelmente nas células amácrinas da retina. Através de vias não-muscarínicas, pode também inibir síntese de glicosaminoglicanos em fibroblastos da esclera. A própria exposição solar secundária à dilatação da pupila pode provocar reações de *crosslink* de colágeno com a esclera, limitando assim o crescimento desta camada.<sup>10,13,15</sup>

Com as evidências apontadas, a realização de ensaios clínicos pode avaliar *in vivo* como repercutem estes efeitos oculares no equivalente esférico de cada indivíduo, bem como na possível sintomatologia a ser apresentada. Uma questão que deve ser investigada em relação ao uso à longo termo da atropina seria um risco virtual de perda prematura da acomodação, porém este efeito ainda não foi documentado na literatura durante as pesquisas.<sup>2</sup>

No estudo ATOM 2, as concentrações do colírio de atropina de 0.5%, 0.1% e 0.01% foram avaliadas, sendo observada redução da miopia, efeitos colaterais e rebote em todas as dosagens, sendo estes últimos menos pronunciadas nas dosagens menores. Já o Atropine for the Treatment of Childhood Myopia (ATOM) 1 foi realizado anteriormente, por 2 anos, e foi a base para o seguimento e intervenções realizados no ATOM 2. No ATOM 1, a atropina a 1% demonstrou uma redução de 80% em 2 anos na progressão da miopia em comparação com o controle, porém, dois pontos negativos foram sugeridos: maior frequência de efeitos colaterais nessa concentração da atropina, com queixas pela midríase provocada pela paralisia da musculatura ciliar e redução da capacidade de acomodação, com conseqüente sintomatologia de visão borrada e fotofobia; efeito rebote após cessação súbita da atropina 1%, com progressão acelerada da miopia sem o tratamento. Em relação aos efeitos adversos, seriam ligados à intensidade da atuação da atropina em seus receptores quando em maiores concentrações, sem seletividade. Resultados de um estudo demonstraram que a concentração máxima de atropina que não causaria sintomatologias no paciente seria a de 0.02%.<sup>10,13,15,16</sup>

Já no estudo LAMP, o colírio de atropina utilizado diariamente nas dosagens 0.05%, 0.025% e 0.01% foram testados por 2 anos em crianças, apresentando no final desse período um resultado discordante em relação a diversos outros estudos, principalmente o ATOM 2. Neste, a eficácia demonstrada pela atropina 0.05% foi o dobro do que os resultados apresentados pela atropina 0.01%, sem prejuízos na qualidade de vida relacionada a sintomas em todos os 3 grupos testados com atropina, com presença



de redução da acomodação e midríase de forma relativamente similar, a despeito das doses. A desvantagem do estudo se pronuncia na falta de um período de acompanhamento após a interrupção da medicação e por seu intervalo de acompanhamento menor, dificultando assim a detecção de efeito rebote e eficácia a longo prazo.<sup>8</sup>

Foi observado uma relação entre a coloração da íris com os efeitos adversos. Estima-se que íris castanhas possuem cerca de duas a quatro vezes mais melanina do que olhos com íris azuis, conseqüentemente íris mais claras seriam suscetíveis a mais intensa dilatação pupilar e redução da amplitude de acomodação do que írises mais escuras com as mesmas dosagens e concentrações de atropina. Esse dado é relevante principalmente ao ser consideradas as dosagens para populações com maior incidência de íris claras, para se atentar a maiores riscos de sintomatologia durante o acompanhamento do paciente e, assim, evitar desistências em pesquisas ou abandono da terapia.<sup>11</sup>

Outros estudos realizados com objetivo de observar os efeitos de concentrações maiores da atropina também apresentaram resultados clinicamente significativos nas doses de 0.5% e 1% em crianças com baixa miopia, com documentada redução do comprimento axial e relativa estabilização do equivalente esférico, sendo superiores aos apresentados por doses menores, com significativa redução do crescimento do comprimento axial em comparação com o placebo e menor aumento do equivalente esférico, porém carecem evidências da segurança da terapia a longo prazo.<sup>4,6</sup>

Entretanto, apesar do ATOM 1 demonstrar que cerca de 91% das crianças respondem bem a gotas diárias de atropina durante o primeiro ano, um grupo entre 7% e 12% das crianças progrediram mais de 0.5 dioptrias no primeiro ano. Nesse grupo foram observados alguns fatores que poderiam sugerir uma resposta ruim naquele indivíduo ao uso da atropina. Esses indivíduos teriam uma tendência a apresentar um maior grau de miopia no início do tratamento, serem mais jovens e possuírem pais com miopia. Essa constatação gera um questionamento sobre a necessidade e eficiência do uso de concentrações maiores de atropina, tendo em vista o maior risco de efeitos adversos para um resultado que, se não alcançado com dosagens menores, tem a possibilidade de também não ser alcançado. Fatores externos, como horas de atividade com curta distância do foco em questão pareceram exercer pouca relevância.<sup>16</sup>

De fato, ensaios clínicos demonstram o controle dose-dependente da miopia



com a atropina, sendo deste modo as altas concentrações mais efetivas. Não obstante, as incidências mínimas de efeitos colaterais na atropina 0.01%, com redução da progressão da miopia podendo alcançar 30-60% torna esta formulação do fármaco mais chamativa.<sup>17</sup>

Uma situação destacada em um estudo foi o desaparecimento da queixa de fotofobia em alguns pacientes em uso da atropina durante o seguimento da pesquisa, podendo sugerir um mecanismo de compensação ou tolerância.<sup>11</sup> Uma proposta apresentada por pesquisadores para sanar esse incômodo foi oferecer óculos fotocromáticos para participantes da pesquisa, afim de reduzir a exposição aos raios ultravioleta e evitar assim as referidas queixas.<sup>3</sup>

## **CONCLUSÃO**

Com a revisão dos artigos sobre o uso da atropina para redução na progressão da miopia em crianças com documentado avanço do erro refrativo, é possível afirmar que a atropina demonstrou ser efetiva para esse propósito. Foi observado um padrão dose-dependente tanto na eficácia da atropina quanto em seus efeitos adversos, sendo necessário avaliar a relação risco/benefício para decidir qual concentração deverá ser utilizada para o tratamento proposto. Considerando os resultados do uso de baixas doses de atropina no controle do avanço da miopia em comparações com as altas doses, com significativa redução na frequência de efeitos colaterais e menor risco de rebote pós cessação da terapia, indicam que a atropina em baixas doses possui grande destaque no cenário futuro.

A atropina 0.01% parece ter evidências demonstrando possuir o melhor perfil de resultados em estudos recentes, apontando sua eficácia, uma boa relação risco/benefício e baixa progressão com efeito rebote após retirada do tratamento, sem necessidade de um desmame da terapia. Embora seja promissora, ainda é evidente a necessidade de novos estudos com maiores períodos de observação e número amostral maior para um melhor embasamento antes de se recomendar a intervenção na população geral. Os mecanismos precisam ser melhor esclarecidos e pesquisas envolvendo indivíduos de etnias diferentes deveriam ser submetidos a ensaios clínicos para avaliar sua resposta ao tratamento, uma vez que a maior parte dos estudos tem origem asiática.

## **CONFLITO DE INTERESSE**

Este trabalho nega conflito de interesse.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA

1. Li FF, Kam KW, Zhang Y, Tang SM, Young AL, Chen LJ, et al. Differential Effects on Ocular Biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression Study. *Ophthalmology*. 2020 Dec 1;127(12):1603–11.
2. Shih KC, Chan TCY, Ng ALK, Lai JSM, Li WWT, Cheng ACK, et al. Use of atropine for prevention of childhood myopia progression in clinical practice. Vol. 42, *Eye and Contact Lens*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 16–23.
3. Gong Q, Janowski M, Luo M, Wei H, Chen B, Yang G, et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia a meta-analysis. *JAMA Ophthalmology*. 2017 Jun 1;135(6):624–30.
4. Yi S, Huang Y, Yu SZ, Chen XJ, Yi H, Zeng XL. Therapeutic effect of atropine 1% in children with low myopia. *Journal of AAPOS*. 2015 Oct 1;19(5):426–9.
5. Guo L, Fan L, Tao J, Hua R, Yang Q, Gu H, et al. Use of topical 0.01% atropine for controlling near work-induced transient myopia: A randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2020 Mar 1;36(2):97–101.
6. Wang YR, Bian HL, Wang Q. Atropine 0.5% eyedrops for the treatment of children with low myopia. *Medicine (United States)*. 2017 Jul 1;96(27).
7. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2 Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016;123(2):391–9.
8. Yam JC, Li FF, Zhang X, Tang SM, Yip BHK, Kam KW, et al. Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology*. 2020 Jul 1;127(7):910–9.
9. Chiang STH, Turnbull PRK, Phillips JR. Additive effect of atropine eye drops and short-term retinal defocus on choroidal thickness in children with myopia. *Scientific Reports*. 2020 Dec 1;10(1).
10. Azuara-Blanco A, Logan N, Strang N, Saunders K, Allen PM, Weir R, et al. Low-dose (0.01%) atropine eye-drops to reduce progression of myopia in children: A multicentre placebo-controlled randomised trial in the UK (CHAMP-UK) - Study protocol. *British Journal of Ophthalmology*. 2020 Jul 1;104(7):950–5.
11. Fu A, Stapleton F, Wei L, Wang W, Zhao B, Watt K, et al. Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: Low-dose atropine and myopia progression. *British Journal of Ophthalmology*. 2020 Nov 1;104(11):1535–41.
12. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Ng SM, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
13. Kumaran A, Htoon HM, Tan D, Chia A. Analysis of changes in refraction and biometry of atropine- and placebo-treated eyes. *Investigative Ophthalmology and*

- Visual Science. 2015;56(9):5650–5.
14. Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen H, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: A network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016 Apr 1;123(4):697–708.
  15. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*. 2019 Jan 1;126(1):113–24.
  16. Loh KL, Lu Q, Tan D, Chia A. Risk factors for progressive myopia in the atropine therapy for Myopia Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2015 May 1;159(5):945–9.
  17. Huang J, Mutti DO, Jones-Jordan LA, Walline JJ. Bifocal & Atropine in Myopia Study: Baseline Data and Methods. *Optometry and Vision Science*. 2019 May 1;96(5):335–44.

# VAGINOSE BACTERIANA E PREVENÇÃO DE PARTOS PREMATUROS

## *TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS IN PREVENTING PREMATURE BIRTHS*

---

*Filipi B. França<sup>1</sup>; Víctor Hugo C. Palatnic<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Estudante do curso de Medicina. Centro Universitário Serra dos Órgãos, bartholazi@hotmail.com

<sup>2</sup>Professor do curso de Medicina. Centro Universitário Serra dos Órgãos, victorpalatnic@gmail.com

### RESUMO

**Introdução:** A vaginose bacteriana culmina em um desequilíbrio na flora vaginal, através da multiplicação de bactérias anaeróbicas e do desaparecimento dos lactobacilos protetores. A ligação entre a vaginose e o parto prematuro é relativamente baixa, mas seu tratamento pode reduzir a incidência de partos prematuros. **Objetivos:** evidenciar os benefícios do tratamento da vaginose bacteriana para a redução da ocorrência de partos prematuros, bem como os principais medicamentos utilizados. **Métodos:** foram abordados estudos com abrangência entre 2005 e 2021, a fim de produzir o aporte teórico necessário para embasar as assertivas apresentadas no desenvolvimento. **Discussão:** os estudos identificaram correlação positiva entre a vaginose bacteriana e a prematuridade, bem como se verificou ser a clindamicina o medicamento mais eficaz no tratamento para a maior parte dos estudos pesquisados. **Conclusões:** o tratamento da vaginose bacteriana, o mais cedo possível, pode reduzir as possibilidades de parto prematuro tardio.

**Descritores:** Vaginose bacteriana. Trabalho de Parto Prematuro. Metronidazol. Clindamicina. Gravidez.

### ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial vaginosis culminates in an imbalance in the vaginal flora through the multiplication of anaerobic bacteria, and the disappearance of protective lactobacilli. The link between vaginosis and premature birth is relatively low, but its treatment can reduce the incidence of premature births. **Objectives:** to highlight the benefits of treating bacterial vaginosis for reducing the occurrence of premature births, as well as the main medications used. **Methods:** studies with scope between 2005 and 2021 were approached, in order to produce the necessary theoretical support to support the assertions presented in the development. **Discussion:** the studies identified a positive correlation between bacterial vaginosis and prematurity, and it was found that

clindamycin was the most effective drug in the treatment for most of the researched studies. **Conclusions:** the treatment of bacterial vaginosis, as early as possible, can reduce the chances of late premature birth.

**Keywords:** *Bacterial vaginosis. Premature Labor. Metronidazole. Clindamycin. Pregnancy.*

## INTRODUÇÃO

A vaginose bacteriana (VB) causa uma disfunção na microbiota vaginal, por meio da multiplicação de bactérias patogênicas e da diminuição dos lactobacilos que a protegem. É caracterizada por um quadro oligossintomático, em que o diagnóstico pode requerer a junção de critérios clínicos, exame físico e testes laboratoriais. Os critérios de Amsel abordam todos esses aspectos e apresentam boa acurácia para o diagnóstico, avaliando a característica do corrimento, pH vaginal, teste das aminas e exame a fresco (visualização de clue cells), sendo necessária a presença de três dos quatro citados. Entretanto, apesar de pouco usual, o padrão ouro para o diagnóstico de VB é através do método de coloração de Gram, com utilização do score de Nugent. Além disso, novos testes têm sido produzidos, capazes de detectar o DNA da *Gardnerella vaginalis*, demonstrando sensibilidade e especificidade bem próximos ao método gram<sup>1</sup>.

O trabalho de parto prematuro é uma síndrome que pode ocorrer por diversos mecanismos, como reações imunológicas, distensão uterina exacerbada, infecções, entre outros. Normalmente não se consegue identificar o motivo que levou ao parto prematuro, mas acredita-se que infecções intrauterinas podem ser responsáveis por cerca de 40% dos casos. Sabe-se, ademais, que, dentre as infecções, aquelas de característica mais crônicas seriam as principais responsáveis pelo trabalho de parto prematuro e já se iniciariam nas primeiras semanas da gestação, acarretando uma cascata de inflamação que levaria à partição. Em síntese, a vaginose bacteriana tem potencial de causar infecções crônicas e oligossintomáticas, capazes de provocar o parto prematuro<sup>2,3</sup>.

Um dos maiores problemas na obstetrícia é o trabalho de parto prematuro, tanto em função de sua elevada incidência, quanto por seu impacto na morbimortalidade infantil, representando uma das principais causas de morte perinatal e sendo responsável por cerca de 50% da morbidade de neonatos. Crianças provenientes de parto prematuro apresentam um risco aumentado de morbimortalidade – não somente a curto prazo, mas também a longo prazo, mostrando-se mais propensas a desenvolver

síndrome da angústia respiratória, doença pulmonar crônica, enterocolite, hemorragia intraventricular e paralisia cerebral, além de alterações do desenvolvimento. Mediante esses fatos, a VB, durante o período gestacional, mostra-se um problema de saúde que causa grandes impactos, sendo necessário seu diagnóstico e tratamento<sup>3</sup>.

O tratamento é relativamente simples, de fácil acesso, oferecido pelo Sistema Único de Saúde gratuitamente, bem tolerado – na maioria das vezes – e tem a possibilidade de prevenir a evolução do parto prematuro quando indicado precocemente. O Ministério da Saúde recomenda, como primeira escolha, o uso de Metronidazol via oral 500mg a cada 12h por 7 dias ou tópico com gel vaginal 100mg/g uma vez ao dia por 5 dias. A segunda opção consiste na clindamicina via oral 300mg a cada 12h por 7 dias<sup>4</sup>.

## **OBJETIVOS**

O presente estudo tem o objetivo de analisar, por meio de revisão de literatura, as melhores formas de tratamento para a vaginose bacteriana na gestante, bem como sua eficácia para a prevenção do trabalho de parto prematuro.

## **MÉTODOS**

A metodologia utilizada para a produção do presente estudo foi o método quali-quantitativo. Foram analisadas publicações com abrangência compreendida entre 2005 e 2021, período do qual se excluíram as fontes que não estavam dentro do espaço de tempo determinado, bem como não tratavam do tema proposto. Quanto às técnicas de pesquisa utilizadas neste estudo, destacam-se a pesquisa exploratória e a pesquisa bibliográfica.

Os estudos selecionados foram extraídos de bancos de dados como Pubmed, Google Acadêmico, Scielo, Ministério da Saúde e CDC. Por fim, participaram da revisão um total de 19 estudos, com datas de publicação compreendidas entre o intervalo estabelecido, utilizando-se descritores presentes no DeCS (Descritores em Ciências e Saúde), como “Vaginose bacteriana”, “trabalho de parto prematuro”, “metronidazol”, “clindamicina” e “gravidez”. Após a seleção dos artigos, foi feita uma leitura analítica, dando enfoque aos pontos-chaves, para que, com a interpretação e conhecimento dos pesquisadores, pudesse ser feita uma discussão acerca do tema.

## **DISCUSSÃO**

O ambiente vaginal é um complexo e dinâmico ecossistema, sendo o conteúdo formado por colesterol, mucina, carboidratos, aminoácidos, sais inorgânicos, proteínas e

água, hidratando a mucosa e formando uma barreira que detém a invasão de patógenos. Para além disso, neste sistema são encontrados mediadores do sistema imune inato, como a lecitina, defensinas, inibidores da protease, fatores do complemento, óxido nítrico e células responsáveis pela fagocitose. Além disso, são encontradas nesse ambiente secreções das glândulas de Bartholin e Skene, células inflamatórias, descamadas e provenientes do endométrio. Tais componentes, relacionados à população bacteriana do trato genital feminino, contribuem para manter a homeostase local. Assim, o fluido cérvico-vaginal forma a primeira barreira contra a invasão de micro-organismos patogênicos, garantindo o equilíbrio deste ecossistema, que é de vital importância para a saúde reprodutiva da mulher<sup>5,6</sup>.

A composição do ecossistema vaginal está em fluxo constante, mudando de acordo com as fases da vida reprodutiva – a saber: puberdade, menarca, gravidez e menopausa –, assim como pelo ciclo hormonal. Entretanto, a flora vaginal busca, de forma contínua, manter um nível de homeostase, protegendo assim a fertilidade durante a idade reprodutiva e auxiliando a manter saudável o corpo da mulher. A microbiota vaginal apresenta um equilíbrio, dependente de microorganismos que a habitam e seus produtos metabólicos, além do sistema imune e da condição hormonal da mulher. O micro-organismo de maior prevalência na flora vaginal é o *Lactobacillus* sp., que se eleva de acordo com o pico estrogênico. Eles atuam, no canal vaginal, convertendo o glicogênio, presente nas células escamosas, em ácido lático, e mantendo o pH ácido dessa região. Dessa forma, ao produzirem ácido lático e peróxido de hidrogênio, eles exercem a importante função de inibir a proliferação de microorganismos potencialmente nocivos à vagina<sup>4,6</sup>.

Entretanto, certas alterações podem causar um desequilíbrio das bactérias vaginais, comprometendo assim a saúde reprodutiva. Entre as alterações de microbiota vaginal, a VB é a mais comum entre mulheres em idade reprodutiva, com prevalência de cerca de 30%, condição que é caracterizada pela substituição dos lactobacilos vaginais por outros tipos bacterianos. O aumento do corrimento vaginal é um dos sintomas mais reportados por mulheres portadoras da alteração, muito embora já tenha sido demonstrado que cerca de 50% das mulheres acometidas não mais relatam estes sintomas, constituindo um desafio para o diagnóstico e tratamento<sup>6</sup>.

Embora a *G. vaginalis* seja considerada a principal causadora de VB, sua existência no conteúdo da microbiota vaginal não necessariamente significa a presença



da doença, uma vez que 30% das mulheres com escore de Nugent correspondente à microbiota normal possuem a *G. vaginalis* como componente. Sendo assim, é possível afirmar que a VB não se caracteriza pela presença isolada de outros amorfos bacterianos, mas sim por um desequilíbrio na proporção entre eles e o *Lactobacillus*<sup>7</sup>.

O crescimento aumentado de outras espécies de bactérias que são componentes do ambiente vaginal se dá diante da depleção total ou parcial dos lactobacilos e, entre tais espécies, figuram *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus curtisii*, entre outras. Em associação à VB, o primeiro organismo a ser identificado foi *G. vaginalis*, por meio de métodos convencionais de cultura. Posteriormente, com o avanço de técnicas a nível molecular, tornou-se possível a identificação de outras bactérias<sup>6</sup>.

Nos EUA, a VB é a causa mais comum da procura de mulheres por atendimento com queixas de corrimento e odor vaginais, de modo que uma pesquisa depreendeu que 3 em cada 10 mulheres nos EUA, em algum momento, terão VB, embora a maioria desses casos sejam assintomáticos. Dados demográficos como raça, etnia, educação e renda são relevantes para se estabelecer a prevalência<sup>8</sup>.

Entre os métodos de laboratório para a avaliação, tem-se como principal a bacterioscopia, por meio da avaliação do escore de Nugent, método que avalia quantitativamente os lactobacilos de morfotipos de *Gardnerella vaginalis* (0 a 4 pontos) e *bacteroides* (0 a 4 pontos) e de *Mobiluncus* (0 a 2 pontos), de modo que escores de 0 a 3 são considerados normais, de 4 a 6 são flora intermediária e de 7 a 10 são considerados como VB, conforme se observa **na tabela 1**<sup>4</sup>.

Tabela 1 – Interpretação do escore de Nugent

Score total	Presença de Clue Cells	Padrão
0-3	Negativo	Normal
4-6	Negativo	Intermediário
4-6	Positivo	Intermediário
>7	Positivo	Vaginose bacteriana

Fonte: Esteves VS et al<sup>1</sup>

Estabelecida a avaliação do escore totalizado, a análise é dividida em graus, a saber:

- Grau 0: flora vaginal com predomínio de lactobacilos e número desprezível de outros morfotipos observados;
- Grau 1: flora vaginal com predomínio de lactobacilos e poucos outros morfotipos observados;
- Grau 2: padrão intermediário, no qual se nota a redução dos lactobacilos e aumento de outros morfotipos observados;
- Grau 3: vaginose bacteriana, na qual há redução acentuada de lactobacilos e grande acréscimo de morfotipos bacterianos;
- Grau 4: flora vaginal com predomínio de morfotipos bacterianos, não apresentando lactobacilos protetores<sup>4</sup>.

A **tabela 2** evidencia os critérios avaliativos de Nugent para a vaginose bacteriana, considerando os escores para lactobacilos, *Gardnerella*, bacterioides e bacilos Gram negativos.

Tabela 2 – Critérios avaliativos do escore de Nugent

Lactobacilos	Score	<i>Gardnerella</i> , Bacterioides	Score	Bacilos Gram negativos	Score
30	0	0	0	0	0
5-30	1	<1	1	<1	1
1-4	2	1-4	2	1-4	2
<1	3	5-30	3	5-30	3
0	4	30	4	30	4

Fonte: Esteves VS et al<sup>1</sup>

De acordo com estudo realizado com 160 mulheres não grávidas, as mulheres solteiras entre 30 e 40 anos representam a população em quem há maior prevalência de VB, sendo que há outros estudos que correlacionam essa faixa etária com a afecção. Nas últimas décadas, estudos têm estabelecido ainda uma correlação entre a VB e o trabalho de parto prematuro, conforme será evidenciado no tópico a seguir<sup>9</sup>.

Durante o período gestacional, ocorrem diversas mudanças de ordem fisiológica e psicológica. Em função de tais alterações, a gestação é um período que demanda grande atenção em relação à saúde da mulher e a do feto. Neste período, infecções vaginais como a VB podem ascender, comprometendo o trato genital superior e

culminando em efeitos desfavoráveis no ciclo gravídico-puerperal<sup>3,8</sup>.

A associação entre VB e trabalho de parto prematuro ocorre, pois, o desequilíbrio da flora vaginal acarreta uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias, mesmo que a vaginose, em sua grande maioria, seja isenta de sinais e sintomas inflamatórios. Essas citocinas seriam produto de uma cascata inflamatória, iniciada pela liberação de endotoxinas pela microbiota desregulada. Além disso, esses patógenos podem ascender pelo colo, infectando âmnion, placenta e produzindo proteases e enzimas mucolíticas, prejudicando as membranas ovulares<sup>3</sup>.

De acordo com o estudo de Brabant e colaboradores<sup>11</sup>, a associação entre o parto prematuro e a VB parte de premissas embasadas em mecanismos de infecção ou inflamação, de modo que organismos específicos conduzem à liberação de citocinas pró-inflamatórias, propiciando o fluxo de leucócitos, liberando ainda enzimas proteolíticas que tendem a enfraquecer a matriz, relacionada à produção de prostaglandinas e suas contrações uterinas<sup>10,11</sup>.

Ainda de acordo com o estudo de Brabant et al, mais de 20% dos partos prematuros estão associados com o mecanismo por prostaglandinas, sendo que a maior parte dos biomarcadores da inflamação são encontrados no líquido amniótico, confirmando assim uma relação entre a prematuridade e a vaginose<sup>10</sup>.

Assim, a importância da flora vaginal saudável é indiscutível, de modo que práticas intravaginais podem reduzir ou inibir a colonização de cepas benéficas por outros morfotipos bacterianos. A maior parte da literatura científica pertinente denota um aumento no risco de complicações durante o período gestacional, que envolvem a ruptura prematura de membranas ovulares, falha de implantação embrionária, abortos espontâneos, endometrite pós-parto e trabalhos de parto prematuros em mulheres com a flora vaginal em situação de anormalidade ou com VB<sup>11</sup>.

O tratamento para a VB, de acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), em publicação de 2015 acerca do tema, é recomendado apenas para mulheres com sintomas, podendo ser feito com metronidazol oral ou vaginal e clindamicina, também pelas mesmas vias, havendo taxas de cura semelhantes entre os dois medicamentos. Ambos os medicamentos são permitidos no período gestacional, em qualquer um dos trimestres, uma vez que há estudos que verificaram que o uso destes medicamentos não se associa com teratogenicidade<sup>12</sup>.

Contudo, o Ministério da Saúde, através do Protocolo Clínico e Diretrizes

Terapêuticas para Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis de 2020, indica que gestantes, mesmo que assintomáticas, devem receber o tratamento na suspeita clínica de VB<sup>4</sup>.

Embora o metronidazol tenha se mostrado um bom fármaco contra VB, o tratamento dessa patologia segue sendo um desafio na prática clínica. A curto prazo, a terapia com essa medicação mostrou resultados consideráveis, contudo a recorrência ou persistência da infecção é observada em cerca de 20% das mulheres no primeiro mês. São poucos os estudos de longo prazo realizados acerca do tema, contudo, alguns evidenciaram que, após 1 ano de tratamento, mais de 70% das mulheres que usaram o metronidazol adquiriram novamente a doença<sup>6</sup>.

A **tabela 3**, adaptada das diretrizes do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis de 2020, mostra as opções de tratamento para quadros de VB.

**Tabela 3 – Vaginose bacteriana e opções de tratamento**

Vaginose bacteriana	Tratamento	Observações
Primeira opção (incluindo gestantes e lactantes)	Metronidazol 250mg, 2 comprimidos VO, 2x/dia, por 7 dias OU Metronidazol creme, uso vaginal 100mg/g, um aplicador cheio via vaginal, à noite ao deitar-se, por 5 dias	O tratamento das parcerias sexuais não está recomendado. Para as puérperas, recomenda-se o mesmo tratamento das gestantes.
Segunda opção	Clindamicina 300mg, VO, 2x/dia, por 7 dias	
Recorrente	Metronidazol 250mg, 2 comprimidos VO, 2x/dia, por 10-14 dias OU Metronidazol creme, uso vaginal 100mg/g, um aplicador cheio, via vaginal, 1x/ dia, por 10 dias, seguido de tratamento	

	supressivo com óvulo de ácido bórico intravaginal de 600mg ao dia por 21 dias e metronidazol uso vaginal 100mg/g, 2x/semana, por 4-6 meses	
--	--	--

Fonte: Carvalho NS et al.<sup>13</sup>

Buscando explicar essa baixa eficiência do metronidazol no tratamento da VB, foi proposto que, possivelmente, a grande variedade bacteriana, além da presença de bactérias com a capacidade de formação de biofilmes e resistentes a esse imidazólico, levariam a essa dificuldade na terapia e posterior recidiva. Outro fator seria a presença de bactérias da espécie *Clostridiales*, cuja associação com a VB foi recentemente descoberta, sendo esse patógeno capaz de formar esporos, o que facilitaria uma rápida recolonização após o tratamento. Outra espécie também ligada a essa infecção, a *A. vaginae*, possui uma variedade de linhagens que apresentam grande resistência ao metronidazol, sendo capaz de gerar biofilmes que também dificultam o tratamento com antibióticos<sup>6</sup>.

A *G. vaginalis* também parece estar relacionada com a criação de biofilme, o que facilitaria a colonização do canal vaginal por outras bactérias – como a própria *A. vaginae*, criando relações de mutualismo entre elas. Esse biofilme facilita a permanência desses patógenos na vagina, o que aumenta a tolerância desses ao tratamento, acarretando a recorrência e cronicidade da infecção mesmo com a instituição da terapia adequada. Além disso, esse biofilme pode permitir que haja uma transferência de conteúdo bacteriano ao parceiro sexual, sendo esse capaz de reinfectar a mulher caso também não seja tratado<sup>14</sup>.

Como outra opção de tratamento, a clindamicina apresenta um espectro de ação mais abrangente em relação aos germes envolvidos na VB, podendo cobrir inclusive micoplasmas e *Mobiluncus spp*, além do fato de exercer ação anti-inflamatória, característica da classe dos macrolídeos. Sua taxa de sucesso é de mais de 90%, entretanto, semelhante ao que acontece com o metronidazol, a taxa de recorrência pode chegar a 50%, sendo necessário novo tratamento após 3-6 semanas – com possibilidade de cura em 50% das que persistiram ou recorreram com a infecção<sup>15</sup>.

Apesar das recomendações de tratamento de VB em todas as gestantes

sintomáticas, não há indicação para o rastreio, sendo o tratamento de mulheres assintomáticas definido de acordo com análises individuais de riscos de complicações, tais como execução de exames invasivos do trato genital, cirurgias ginecológicas e DIU<sup>4</sup>.

Em um estudo observacional de coorte retrospectivo com 758 gestantes – diagnosticadas com VB com coloração de Gram –, observou-se que o trabalho de parto prematuro ocorreu em 22,5% das pacientes não tratadas contra 3,7% das pacientes tratadas com imidazolicos, incluindo metronidazol. Além disso, foi observado que o impacto foi positivo nas pacientes tratadas em reação à ruptura prematura de membranas ovulares, baixo peso ao nascer e morbidades neonatais<sup>16</sup>.

Segundo Rebouças (2018)<sup>3</sup>, apesar de a medicação tópica se mostrar eficiente no controle da VB, a medicação oral é mais eficiente na prevenção ao trabalho de parto prematuro, pois pode haver ascensão de microorganismos através do colo uterino e a distribuição sistêmica da medicação oral consegue combater esses patógenos ascendentes<sup>3</sup>.

O metronidazol não apresentou resultados expressivos em relação ao TPP no tratamento de VB, além disso, o metronidazol pode estar envolvido no aumento do risco de mortalidade perinatal. Foi verificado efeito positivo na prevenção de ruptura prematura de membranas ovulares em mulheres de gestação de alto risco. Contudo, o estudo defende que os benefícios do uso do metronidazol não superam os riscos, sendo inclusive recomendado que o tratamento não seja feito com esse fármaco em caso de VB em gestantes<sup>17</sup>.

Além disso, apesar de ser empregado no tratamento de VB durante a gestação, Vasconcelos e colaboradores trazem que o uso do metronidazol foi contraindicado devido a uma possibilidade teratogênica, sendo indicado o uso de Ampicilina, 500mg, 4 vezes ao dia, durante 7 dias. O estudo preconiza ainda que o tratamento do parceiro não será necessariamente efetivo para a cura da paciente<sup>18</sup>.

Em contrapartida, Camargo (2005)<sup>16</sup> defende que os estudos com resultados desfavoráveis para o uso de metronidazol na prevenção de TPP em gestantes com VB se deve ao fato de a posologia adotada ser inadequada. Enquanto, em seu estudo, foram utilizados 750 mg por dia, por 7 dias, o Ministério da Saúde recomenda 1g por dia, por 7 dias<sup>16</sup>.

Esteves e colaboradores<sup>1</sup>, por sua vez, indicaram, em seu estudo, que a clindamicina foi tida como a principal forma de tratamento para a VB ao ser comparada

com o uso de metronidazol, visto que a clindamicina apresentou resultados positivos diante do placebo, ao passo que o metronidazol não apresentou diferenças significativas<sup>1</sup>.

Ainda sobre benefícios na redução da prematuridade, a metanálise de Lamont e colaboradores alcançou resultados semelhantes. Realizando um paralelo entre o tratamento de gestantes que utilizaram o metronidazol em comparação com a clindamicina, foi percebido que o primeiro fármaco teve uma taxa de cura de 40-77%, enquanto o segundo atingiu uma marca de 70,8-90%. Além disso, em alguns casos, o uso do metronidazol se associou a um aumento na taxa de partos prematuros. Vale salientar que foram considerados tratamentos realizados com clindamicina até 22 semanas de período gestacional, sendo encontrados resultados significativos apenas com o uso da clindamicina oral<sup>15</sup>.

Entretanto, o mesmo trabalho mostra que o tratamento de VB com clindamicina apenas mostrou eficiência na redução de trabalhos de parto prematuros em gestações com idade gestacional próxima a 37 semanas (parto prematuro tardio), não sendo evidenciados resultados positivos para gestações com menos de 33 semanas (parto prematuro extremo), baixo peso ao nascer, natimorto, admissão em UTI neonatal e infecções periparto<sup>15</sup>.

Contudo, segundo estudo de Subtil e colaboradores<sup>19</sup>, analisando mulheres de 18 anos ou mais, com gestação de baixo risco para trabalho de parto prematuro e a presença de VB, não foi encontrada evidência na redução do risco de trabalho de parto prematuro após o tratamento com a clindamicina oral (comparado ao grupo controle)<sup>19</sup>.

## CONCLUSÃO

A VB é uma das afecções mais prevalentes quanto à saúde ginecológica da mulher e ocorre por conta de um desequilíbrio no ecossistema vaginal, com queda de lactobacilos e aumento de bactérias patogênicas. Nesse sentido, a flora envolvida na gênese da VB é capaz de provocar o trabalho de parto prematuro através da produção de prostaglandinas e citocinas, além de enzimas proteolíticas e ascensão dos patógenos pelo canal do parto, levando assim à contratilidade do miométrio.

Através do tratamento precoce e adequado da VB com clindamicina ou metronidazol, é possível prevenir esses eventos que desencadeiam o parto prematuro. Entretanto, há diferença em sua forma de administração, tendo o tratamento oral com esses fármacos se mostrado mais eficiente na prevenção do trabalho de parto prematuro



– afinal, conseguem combater a ascensão dos patógenos.

Vale ressaltar que há ainda diferença entre os dois fármacos, sendo a clindamicina superior ao metronidazol, já que apenas a clindamicina mostrou resultados significativos em relação ao placebo. Outro estudo ressalta que a clindamicina supera o metronidazol na taxa de cura, apresentando valores de 70,8-90%, enquanto o metronidazol apresentou 40-77%. Tal fato se deve às diferenças no espectro de ação e no efeito anti-inflamatório da clindamicina.

Apesar de tais considerações, é importante salientar que os resultados positivos do tratamento da VB em relação à prevenção do trabalho de parto prematuro apenas foram evidenciados quando o tratamento foi de início precoce (<22 semanas) e só obtiveram eficácia para idades gestacionais próximas a 37 semanas, não oferecendo nenhuma mudança na evolução de gestações com menos de 33 semanas ou com baixo risco para trabalho de parto prematuro.

Assim, se finda a presente pesquisa, atentando para a necessidade de maiores estudos acerca do tema proposto, com atualizações sobre quaisquer novas descobertas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva VV et al. Vaginose bacteriana associado ao parto prematuro. Cadernos da Medicina-UNIFESO 2.1 (2019).
2. Tabatabaei N et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. BJOG. 2019 Feb;126(3):349-358.
3. Rebouças KCF. O tratamento de vaginose bacteriana na gestação pode reduzir a incidência de trabalho de parto prematuro? Uma revisão sistemática e metanálise. Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher). Universidade Federal do Ceará, 2018;p67.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília, 2020.
5. Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. "Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal." Revista da Associação Médica Brasileira 56.3 (2010):370-374.
6. Ferreira CST. Avaliação proteômica do conteúdo vaginal em resposta ao tratamento da vaginose bacteriana. Dissertação (Mestrado em Patologia). Universidade Estadual Paulista Julio Mesquita Filho, Faculdade de Medicina, 2015.
7. Ferreira CST. Aspectos microbiológicos do fluido cérvico-vaginal da vaginose bacteriana em mulheres em idade reprodutiva. Tese (Doutorado em Patologia). Universidade Estadual Paulista Julio Mesquita Filho, Faculdade de Medicina, 2019.

8. Farage MA, Miller KW, Sobel JD. Dynamics of the vaginal ecosystem — hormonal influences. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2010;3(1).
9. Ranjit E. et al. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *International journal of microbiology*. 2018.
10. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, v. 45, n. 10, p. 1247-1260, 2016. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Dec;45(10):1247-1260.
11. Paladine H, Desai U. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *American family physician*. 2018;97(5).
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/bv.htm>.
13. Carvalho NS et al. "Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal." *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. (2021): e2020593.
14. Danielsson D, Teigen PK, Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1230:48-58.
15. Lamont RF et al. "Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis." *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(3): 177-90.
16. Camargo RPS et al. "Impact of treatment for bacterial vaginosis on prematurity among Brazilian pregnant women: a retrospective cohort study." *Sao Paulo Medical Journal*. 2005;123(3);108-112.
17. Haahr T et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 850– 860.
18. Vasconcelos CNE et al. "Estudo comparativo entre terapia oral e local no tratamento de corrimentos vaginais: candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana." (2016).
19. Subtil D et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2171-2179.

# O USO DA SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE

## THE USE OF SEMAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF OBESITY

*Pedro H. F. Diegas<sup>1</sup>; Carlos L. S. Pestana<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
peh.diegas@gmail.com

<sup>2</sup>Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
neipestana@gmail.com

### RESUMO

**Introdução:** De acordo com a World Health Organization (WHO), a obesidade e o sobrepeso são definidos como o acúmulo anormal ou excesso de gordura associado a um risco à saúde. A obesidade é uma doença crônica, recorrente, progressiva de origem multifatorial. A obesidade está associada a risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença hepática gordurosa não alcoólica, câncer, distúrbios musculoesqueléticos por consequente, a elevada morbimortalidade. A semaglutida está em desenvolvimento clínico para tratamento de obesidade. **Objetivos:** Apresentar eficácia do semaglutida no tratamento da obesidade. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura através das bases de dados PubMed, Cochrane, Scielo e Google Scholar. **Discussão:** No Brasil, apenas três fármacos são aprovados para tratamento de obesidade, sendo estes, a sibutramina, orlistate e liraglutida 3,0 mg. Os análogos de GLP-1 são aprovados para uso terapêutico de diabetes mellitus do tipo 2. São eficazes para controle glicêmico, redução do peso e baixo risco de hipoglicemia. O semaglutida é um análogo de GLP-1 de longa duração que apresenta 94% de homologia estrutural com GLP-1 humano nativo. Diversos estudos mostram relevante perda de peso e superior ao liraglutida. **Conclusão:** Em diversos estudos clínicos, os pacientes apresentaram redução do peso e melhora das comorbidades, como no caso melhora no controle da glicemia e dos níveis sérios de lipídios. Ademais, foi observado boa tolerância mesmo com eventos adversos gastrointestinal e diminuição dos eventos adversos maiores. Em junho de 2021, a semaglutida foi aprovada para tratamento de obesidade nos Estados Unidos.

**Descritores:** “Obesidade” “Manejo da obesidade” “liraglutida análogos & derivados”

### ABSTRACT

**Introduction:** According to the World Health Organization, (WHO) obesity and

overweight are defined as the abnormal accumulation or excess of fat associated with a health risk. Obesity is a chronic, recurrent, progressive disease of multifactorial origin. Obesity is associated with the risk of developing type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular disease, non-alcoholic fatty liver disease, cancer, musculoskeletal disorders and, consequently, high morbidity and mortality. Semaglutide is in clinical development for the treatment of obesity. **Aims:** To present the efficacy of semaglutide in the treatment of obesity. **Methods:** This is a literature review of existing literature through the databases PubMed, Cochrane, Scielo and Google Scholar. **Discussion:** In Brazil, only three drugs are approved for the treatment of obesity, these being sibutramine, orlistat and liraglutide 3.0 mg. GLP-1 analogues are approved for therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. They are effective for glycemic control, weight reduction, and low risk of hypoglycaemia. Semaglutide is a long-acting GLP-1 analogue that has 94% structural homology with native human GLP-1. Several studies show relevant weight loss and superior to liraglutide. **Conclusion:** In several clinical studies, patients showed weight reduction and improvement in comorbidities, as in this case, improvement in blood glucose control and serious levels of lipids. Furthermore, good tolerance was observed even with gastrointestinal adverse events and a decrease in major adverse events. In June 2021, semaglutide was approved for the treatment of obesity in the United States.

**Keywords:** “Obesity” “Obesity Management” “liraglutide analogs & derivatives”

## INTRODUÇÃO

De acordo com a WHO, a obesidade e o sobrepeso são definidos como o acúmulo anormal ou excesso de gordura associado a um risco à saúde<sup>1</sup>. A obesidade é uma doença crônica, recorrente, progressiva de origem multifatorial<sup>1-3</sup>. Um índice de massa corporal (IMC), ou seja, peso em kilo (kg) dividido pela altura em metros ao quadrado acima de 25 é considerado sobrepeso e maior que 30 é considerado obeso<sup>2,3,4</sup>. A obesidade está associada a risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença hepática gordurosa não alcoólica, câncer, distúrbios musculoesqueléticos por conseqüente, a elevada morbimortalidade<sup>1-4</sup>.

Atualmente, tem se vivido uma epidemia de obesidade com mais de 4 milhões de pessoas morrendo a cada ano relacionado com excesso de peso ou obesidade em 2017. As taxas de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes quadruplicaram de 1975 a 2016, principalmente em países em desenvolvimento. Cerca de 13 a 19,5%

dos adultos no mundo todo têm obesidade<sup>1,4</sup>.

As incretinas inclui-se insulino-trópico dependente de glicose (GIP) e peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) que são hormônios do trato gastrointestinal liberados após a ingestão de nutrientes. São responsáveis pela regulação do peso corporal, manutenção do balanço energético e homeostase da glicose pelo seu efeito incretina de secretar insulina após ingestão oral de glicose e também pelos efeitos pleotrópicos de aumentar a saciedade<sup>2</sup>.

A semaglutida é um representante da classe de análogos do receptor de GLP-1 que foi aprovado em 2017. Os análogos de GLP-1, especialmente a liraglutida são utilizados para tratamento de diabetes e obesidade. A semaglutida está em desenvolvimento clínico para tratamento de obesidade. No entanto, tem sido investigada para tratamento de esteatohepatite não alcoólica, assim como para diminuir o risco cardiovascular, sendo ambos comuns em indivíduos obesos<sup>5,6</sup>.

Diante da alta morbimortalidade da obesidade e por esta ser considerada uma epidemia no mundo atual, o estudo se faz presente para relatar o uso do análogo de GLP-1, especialmente a semaglutida no tratamento da obesidade.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Analisar a produção científica acerca da utilização da semaglutida no tratamento da obesidade

### **Objetivos secundários**

- Apresentar a farmacologia do semaglutida
- Compreender a fisiopatologia da obesidade

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura com busca realizada nos meses de janeiro a junho de 2021. Contou-se com busca por publicações científicas indexadas bases de dados PubMed, Cochrane, Scielo e Google Scholar.

Definiu-se os critérios de inclusão artigos científicos em texto completo gratuito, especialmente revisão sistemática e metanálises nos idiomas inglês e português publicados no período entre 2006 e 2021. Os critérios de exclusão foram artigos que não respondiam os objetivos em questão e não foi publicado no período estabelecido. A busca resultou em 300 artigos que através da leitura dos resumos foram excluídos 285

artigos que não respondiam os objetivos do trabalho e não foram publicados no período estabelecido para pesquisa. Sendo, portanto, selecionados 15 artigos na discussão do trabalho.

## DISCUSSÃO

A obesidade é definida como grau de armazenamento de gordura no organismo associado ao risco de vida decorrente de diversas complicações metabólicas. O balanço energético positivo resulta em ganho de peso. A medida recomendada de obesidade é fornecida pelo índice de massa corporal (IMC), sendo este estimado pela relação entre peso e a estatura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Além da definição de obesidade por meio do índice, a distribuição regional do excesso de gordura associa a diversos riscos, por exemplo, o excesso de gordura abdominal representa maior risco do que o excesso de gordura periférica<sup>3,7</sup>.

A obesidade está associada a um risco maior de 2,9 vezes para contrair diabetes mellitus e hipertensão, e cerca de 1,5 vezes de apresentar níveis elevados de triglicerídeos e colesterol séricos. Ademais, está associado a risco de apneia do sono, de refluxo esôfagofaríngeo, hérnia de hiato, câncer ginecológico, colón, reto, próstata<sup>3</sup>.

A fim de realizar o manejo adequado da obesidade, é de extrema importância reconhecê-la. A obesidade em adultos é diagnosticada por meio do  $\text{IMC} \geq 30$  e para avaliar risco de doenças cardiovasculares e comorbidades pode utilizar a relação cintura/quadril, se maior que 1 no homens e maior que 0,85 em mulheres indica maior risco de morbimortalidade<sup>3,8</sup>. Em relação a medida de circunferência abdominal isolada quando maior que 94 cm em homens e 80 cm em mulheres está associado a risco cardiovascular aumentado. No entanto, o diagnóstico pode variar de acordo com fatores genéticos e étnicos<sup>8</sup>. A obesidade pode ser classificada de acordo com IMC (**Tabela 1**).

Tabela 1: Classificação da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença

<b>IMC (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>	<b>Classificação</b>	<b>Obesidade grau/Classe</b>	<b>Risco de doença</b>
Menor que 18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal

25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
30-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome metabólica<sup>8</sup>

Em uma consulta com o paciente sobrepeso ou obeso, deve-se investigar a causa que levou a tal condição. Existem diversos fatores de risco para a obesidade, sendo muitos mutáveis e outros imutáveis. Os mutáveis são representados por pelo estilo de vida como diminuição da prática de atividade física e aumento da ingesta calórica, já os imutáveis representam a questões genéticas. Ademais existe associação do estresse e doenças psiquiátricas, iatrogenias farmacológicas com a obesidade<sup>3,8</sup>.

O sistema neuroendócrino e a obesidade estão relacionados pela leptina e sinais de saciedade e de apetite de curto prazo, sistema nervoso central e pelo sistema eferente que leva ao estoque energético. De forma geral, o balanço energético pode ser alterado por aumento do consumo calórico e/ou pela diminuição do gasto energético<sup>8</sup>.

A partir da identificação da obesidade, deve-se realizar o tratamento. O tratamento consiste em medidas farmacológicas e comportamentais que inclui mudança no estilo de vida e técnicas cognitivo-comportamentais. O tratamento medicamentoso é indicado nos casos de IMC maior ou igual 30 kg/m<sup>2</sup> ou IMC maior ou igual a 25 ou 27 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidade além de falha em perder peso com o tratamento não farmacológico<sup>8</sup>.

No Brasil, apenas três fármacos são aprovados para tratamento de obesidade, sendo estes, a sibutramina, orlistate e liraglutida 3,0 mg. A sibutramina tem o mecanismo de ação relacionado com bloqueio da receptação de noradrenalina e seretonina e por consequência, redução da ingesta alimentar, já o orlistate é um análogo da lisptatina inibidor de lipases gastrointestinais que se liga no sítio ativo da enzima a qual impede a absorção de cerca de um terço dos triglicerídios ingeridos, sendo estes eliminados nas fezes. A liraglutida é um agonista do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) que tem ação hipotalâmica em neurônios envolvidos no balanço enérgicos em centros ligados a prazer e recompensa e na diminuição do esvaziamento gástrico<sup>8</sup>.



O GLP-1 é sintetizado e secretado principalmente pelas células L localizadas no intestino delgado e grosso e expresso no SNC, principalmente no troncocerebral. As incretinas são estimuladas pela glicose, outros carboidratos, triglicerídeos e alguns aminoácidos e proteínas. Cerca de dois terços da resposta da insulina a uma carga oral de glicose é resultado da liberação do hormônio incretina. As incretinas exercem efeito ligando a receptores específicos pertencentes a família de receptores acoplados por proteína G (GIPR e GLP-1R). Ademais, GLP-1 inibe a secreção de glucagon por altas concentrações de glicose e isso reduz a produção hepática de glicose. A secreção do GLP-1 em resposta à alimentação é realizada em duas fases, sendo caracterizada a fase inicial rápida a que ocorre entre 10 a 15 minutos pós prandial e a segunda fase mais longa que ocorre entre 30 e 60 minutos. As incretinas, tanto GIP quanto GLP-1 são inativados pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) que converte as formas ativas em inativas e são excretados pelos rins. As formas inativadas de GLP-1 foram associados a propriedades cardioprotetoras<sup>2,7</sup>.

Os análogos de GLP-1 atuam estimulando de forma direta os neurônios que sintetizam pró-opiomelanocortina e transcrito regulado por cocaína e anfetamina POMC/CART) e de forma indireta inibe a neurotransmissão nos neurônios dependente de GABA que expressam neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relaciona ao agouti (AgRP). Dessa forma, essa classe está expressa em neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo envolvidos na perda de peso e no controle do balanço energético por meio da inibição do apetite e aumenta a saciedade além de exercer efeito hedônica na ingestão de alimentos. O GLP-1 afeta o sistema de recompensa mesolímbico, córtex insular e putâmen. Estudos sugerem que o GLP-1 desempenha um papel benéfico no metabolismo da gordura, tanto subcutâneo, quanto visceral e epicárdico<sup>2,8</sup>.

Os análogos de GLP-1 são aprovados para uso terapêutico de diabetes mellitus do tipo 2. São eficazes para controle glicêmico, redução do peso e baixo risco de hipoglicemia. São recomendados para pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e obesidade se a terapia tripla com metformina e dois outros medicamentos orais não forem eficaz ou não tolerado ou contraindicado<sup>6,9,10</sup>.

Os análogos de GLP-1 promovem sinalização do receptor GLP-1 acima dos níveis fisiológicos. São responsáveis por aumentar a secreção de insulina de forma dependente de glicose e diminuir a secreção inadequada de glucagon, assim como retardar o esvaziamento gástrico e aumentar a saciedade. Ademais, estes fármacos

umentam a biossíntese da insulina e melhora função das células beta. Tem repercussões clínicas na diminuição da pressão arterial, dos níveis de lipídios pós-prandiais e em jejum, na redução da inflamação e promove natriurese e diurese. De forma geral reduz o risco de eventos cardiovasculares além de eventos ateroscleróticos<sup>4,9-12</sup>.

Todos os análogos são injetados por via subcutânea, exceto semaglutida que também têm apresentação oral. Os análogos de GLP-1 de curta ação são administrados antes da refeição e tem maior efeito no esvaziamento gástrico e na glicose pós-prandial tendo atuação com o cérebro principalmente por meio do nervo vago, enquanto os de ação prolongada como liraglutida e semaglutida tem maior efeito na glicemia em jejum e perda de peso tendo comunicação direta com o cérebro. Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como náusea, vômito e diarreia e também reações no local da injeção<sup>6,9</sup>.

Um ensaio randomizado duplo cego e controlado mostrou que os indivíduos em tratamento com semaglutida subcutâneo uma vez ao dia em doses diversas mostrou uma taxa de efeitos adversos variando entre 62 a 82%, sendo a maioria gastrointestinal e relacionado com a dose. A taxa de interrupção devido aos efeitos adversos gastrointestinal foi em torno de 3 a 13% dos indivíduos, sendo 1 a 7% decorrente a náuseas. A náusea atingiu o pico na oitava semana de tratamento e reduziu, mas a perda de peso permanecer até a 52 semanas. A perda de peso e a náusea aumentaram com o aumento da dose da semaglutida<sup>13</sup>.

O semaglutida é um análogo de GLP-1 de longa duração que apresenta 94% de homologia estrutural com GLP-1 humano nativo. É utilizado na dose entre 0,25 a 1 mg uma vez por semana, por via subcutânea e na dose de 7 a 14 mg por via oral, e tem meia vida de 1 semana para tratamento de diabetes tipo 2 e tem sido realizado ensaios clínicos da fase 3 como um medicamento anti-obesidade na dose de 2,4 mg uma vez por semana. Não necessita de ajuste de dose em pacientes com doença renal e é seu metabólito é excretado nas fezes. Decorrente da aplicação semanal, a semaglutida é considerada um dos análogos de GLP-1 mais conveniente, a qual gera satisfação com o tratamento e propensão a recomendação do seu uso, assim como maior adesão terapêutica<sup>9,11,12</sup>.

A semaglutida tem um efeito positivo sobre os aspectos hedônicos da ingestão de alimentos, como redução de desejos, maior capacidade de controlar a ingestão de

alimentos e menor preferência por alimentos ricos em gorduras e doces o que também corrobora para redução na ingestão de calorias<sup>6</sup>.

Um estudo mostrou que o tratamento com semaglutida reduziu significativamente os níveis elevados das enzimas hepáticas em indivíduos com alto risco de esteatose hepática não alcoólica. Esses dados foram relacionados com uso de semaglutida em doses mais altas e com grau de perda de peso<sup>14</sup>.

Estudos mostram que o GLP-1 reduz taxa de entrada de nutrientes na circulação por redução do esvaziamento gástrico dando um efeito de saciedade. Sugere-se que este efeito seja mediado por meio de nervos aferentes vagais. Ademais, foi associado o tratamento com análogo de GLP-1 associado a inibição do esvaziamento gástrico após 5 semanas. Ademais, a resistência à leptina, a secreção prejudicada de grelina e a hiperinsulinemia que ocorre na obesidade provoca deficiência funcional na sinalização do GLP-1<sup>2</sup>.

Estudos mostrando o efeito dos análogos de GLP-1 no cérebro mostrou comportamento alimentar relacionado à recompensa é realizado através do aumento dos níveis de transportadores de dopamina. Foi observado que a semaglutida é reduz a ingestão de energia de forma superior que a liraglutida, no entanto, não sabe se tem relação com melhor absorção no cérebro de semaglutida do que a liraglutida<sup>6</sup>.

Os análogos de GLP-1 são utilizados como arsenal para obesidade e suas comorbidades, como diabetes mellitus do tipo 2, doenças cardiovasculares. Uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados mostrou que a administração de miméticos de GLP-1 resultou em perda de peso, redução de IMC, da circunferência da cintura, da pressão arterial sistólica e do nível de triglicérides em comparação com o grupo controle. A perda de peso variou com a dose a qual a perda foi de 6,4% na população asiática e afro-americana a 7,7% na população branca<sup>2</sup>.

Um estudo na fase dois de variação de dose demonstrou que usuários de semaglutida obesos, mas sem diabetes mellitus apresentaram redução de peso média variando de 6 a 13,8% do peso corporal basal, a depender da dose<sup>11</sup>.

Além da liraglutida, a exenatida e semaglutida tem sido demonstrada como drogas anti-obesidades. A exenatida é um análogo do GLP-1 de ação curta e a semaglutida é análogo de GLP-1 de ação prolongada que demonstrou perda de peso significativa quando comparada com placebo<sup>2</sup>.

A evidência atual mostra que semaglutida administrado uma vez por semana

mostrou redução da hemoglobina glicada em 1,2 a 18% e na redução de peso de 3,5 a 6,5%. Ademais, existem evidências que mostram que a semaglutida é o análogo de GLP-1 mais promissor para o tratamento de esteatohepatite não alcoólica devido a seu impacto na prevenção de eventos cardiovasculares<sup>2</sup>.

Um ensaio denominado de SUSTAIN-6 investigou a segurança cardiovascular da semaglutida injetável em 3.297 pacientes portadores de diabetes no período de 2,1 anos. A conclusão foi que a semaglutida reduziu a taxa de eventos cardiovasculares adversos maiores de 3 pontos em 26% sugerindo uma redução significativa no AVC não fatal e uma diminuição não significativo no infarto do miocárdio não fatal. As taxas de mortes foram semelhantes nos grupos de placebo e semaglutida. O estudo SUSTAIN-3 randomizou pacientes em metformina, tiazolidinedionas e/ou para semaglutida ou exenatida e mostrou que a semaglutida foi superior à exenatida na redução de hemoglobina glicada e na redução de peso<sup>2</sup>. O estudo SUSTAIN-7 mostrou que a semaglutida quando comparada a dulaglutide é superior na redução da hemoglobina glicada e também na redução do peso corporal. O estudo SUSTAIN-10 comparou semaglutida com liraglutida, e o grupo que utilizou semaglutida teve maior redução da hemoglobina glicada para níveis menores que 7% e redução de peso de 5% ou mais quando comparado ao grupo do liraglutida. No estudo SUSTAIN-10 o perfil de segurança foi semelhante entre liraglutida e semaglutida<sup>9</sup>.

Um grande estudo chamado PIONEER 6 foi denominado como segundo teste para semaglutida. Foram selecionados 3.138 indivíduos portadores de diabetes e foi estabelecida segurança cardiovascular para formulação oral desse medicamento<sup>2</sup>. O estudo PIONEER-4 comparou o semaglutida oral, liraglutida subcutânea e o placebo. Em 26 semanas de uso não houve diferença significativa na porcentagem de pacientes que atingiram uma meta de hemoglobina glicada menor que 7% entre semaglutida oral e liraglutida. Após 26 semanas, a semaglutida oral resultou em perda de peso maior do que liraglutida. Após 52 semanas de tratamento, a semaglutida oral reduziu a hemoglobina glicada significativamente mais do que a liraglutida. O estudo PIONEER-10 randomizou pacientes japoneses com diabetes para receber semaglutida oral e dulaglutida e o resultado foi que a semaglutida 3 mg, 7 mg e 14 mg resultaram em redução significativa no peso corporal em comparação com dulaglutida, no entanto apenas a semaglutida 3 mg teve redução inferior da hemoglobina glicada comparada com a dulaglutida<sup>9</sup>.

A combinação do ensaio de PIONEER 6 e SUSTAIN-6 mostrou superioridade da semaglutida quando comparada ao placebo na redução da incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores, no entanto, apenas a semaglutida injetável foi aprovada nos Estados Unidos<sup>2</sup>.

O estudo SUSTAIN-3 mostrou maior taxa de efeito adverso no grupo com semaglutida do que com exenatida. Os efeitos colaterais gastrointestinais foram os mais relatados. Esses efeitos adversos reduzem com o tempo de uso do medicamento. Houve duas mortes relatadas no grupo da semaglutida devido ao carcinoma hepatocelular e outra por carcinoma invasivo da mama. As reações no local da injeção foram maiores no grupo que utilizou exenatida do que semaglutida. No estudo SUSTAIN-7 tiveram variações de 10 e 8% de descontinuação da terapia no grupo de semaglutida decorrente dos efeitos adversos<sup>9</sup>.

Um estudo que analisou os dados do estudo SUSTAIN 3, SUSTAIN 7 e SUSTAIN 10 mostrou que a semaglutida 1 mg uma vez por semana oferece melhor relação custo-eficácia para atingir de forma econômica a meta de tratamento de hemoglobina glicada menor que 7% sem hipoglicemia e com perda de peso do que exenatida ER 2 mg, dulaglutida 1,5 mg e liraglutida 1,2 mg<sup>10</sup>.

O estudo SUSTAIN-6 estudou semaglutida na formação semanal subcutânea e o PIONEER 6 avaliou a formulação diária e ambos mostraram menos efeitos adversos maiores do que placebo<sup>11</sup>.

Um estudo duplo-cego randomizado mostrou melhora dos níveis de glicose em jejum e pós-prandial e o metabolismo lipídico quando comparado o uso de semaglutida com placebo<sup>1</sup>. Após 12 semanas de tratamento com semaglutida foi observada redução de peso de em torno 5 kg sendo esta conhecida por melhorar a sensibilidade à insulina e por conseqüente afeta as respostas de glicose e lipídios. Neste estudo foi demonstrado que a semaglutida reduz a absorção pós-prandial de triglicerídeos séricos, assim como as concentrações de triglicerídeo e VLDL em jejum e colesterol total, colesterol HDL quando comparada com placebo. Ademais, foi observado um atraso do esvaziamento gástrico durante a primeira hora após refeição<sup>12</sup>.

Uma grande revisão mostrou que a semaglutida subcutânea é assume a liderança na capacidade de reduzir os níveis séricos de hemoglobina glicada de produzir a maior redução do peso, sendo seguida pela liraglutida. No entanto, apresenta taxas mais altas de efeitos adversos gastrointestinais<sup>6,9</sup>.

Em junho de 2021 a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou a semaglutida na dose de 2,4 mg uma vez por semana para controle crônico de peso em adultos com obesidade ou sobrepeso. Baseada em estudo, a semaglutida atingiu marcas de perda de peso superiores às outras drogas aprovadas para tratamento de obesidade<sup>15</sup>.

## CONCLUSÃO

Os análogos do GLP-1 são drogas promissoras no tratamento da obesidade. Em diversos estudos clínicos, os pacientes apresentaram redução do peso e melhora das comorbidades, bem como, melhora no controle da glicemia e dos níveis sérios de lipídios. Ademais, foi observado boa tolerância mesmo com eventos adversos gastrointestinal e diminuição dos eventos adversos maiores. É previsto que a semaglutida representa um medicamento novo e eficaz para melhorar a qualidade de vida do indivíduo com obesidade. Em junho de 2021, a semaglutida na dose de 2,4 mg em dose única semanal foi aprovada para tratamento de obesidade nos Estados Unidos. Entretanto, esse fármaco ainda não foi autorizado para o tratamento de obesidade no Brasil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [World Health Organization](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_3). Obesity. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_3)
2. Michałowska J, Miller-Kasprzak E, Bogdański P. Incretin Hormones in Obesity and Related Cardiometabolic Disorders: The Clinical Perspective. *Nutrients*. 2021;13(2):351.
3. Brasil MS. Obesidade. Cadernos de atenção básica n.12, Ministério da saúde. 2006.
4. Kushner RF et.al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity*. 2020;28(6)1050-106.
5. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab*. 2021;46:101090.
6. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:155.
7. Costa IM et.al. Uso de análogo de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(2)4236-4247.
8. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. ABESO (Associação brasileira para o estudo da Obesidade e da Síndrome metabólica). 2016;4.
9. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12.
10. Johansen P, Sandberg A, Capehorn M. A Relative Cost of Control Analysis of

- Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide Extended-Release, Dulaglutide and Liraglutide in the UK. *Adv Ther.* 2020;37(3):1248-1259.
12. Donna H et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *American Heart Journal.* 2020;(229);61-9.
  13. Hjerpsted JB et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):610-9.
  14. Birkenfeld AL et.al. Weight loss and nausea in subjects receiving semaglutide for the treatment of obesity. *Obesity facts.* 2019;12(8)247.
  15. Newsome P et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):193-203.
  16. Fox M. Nos EUA, FDA aprova medicamento para diabetes que pode ajudar na perda de peso. *CNN brasil.* 2021.



# URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA E ESTRESSE PSICOLÓGICO

## SPONTANEOUS CHRONIC URTICARIA AND PSYCHOLOGICAL STRESS

*Luiza S. Genn<sup>1</sup>; Aداucto H. Elian<sup>2</sup>*

1 Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[luiza.schinke@gmail.com](mailto:luiza.schinke@gmail.com)

2 Professor Titular do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[adauctoelian@unifeso.edu.br](mailto:adauctoelian@unifeso.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** A urticária crônica espontânea ou idiopática (UCE) é caracterizada pelo aparecimento espontâneo de placas urticadas, prurido e/ou angioedemas, sendo de causa desconhecida na maioria dos casos. Diversos estudos mostram que o estresse pode ser um gatilho para UCE ou que a presença de doenças crônicas da pele podem aumentar o sofrimento psicológico e causar distúrbios psiquiátricos. **Objetivos:** Compreender a influência do estado emocional no desenvolvimento da urticária crônica espontânea. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura existente através da busca de artigos indexados em distintas bases de dados bibliográficas: PubMed, Scielo, BVS e Google Scholar. **Discussão:** Uma revisão sistemática evidenciou relação direta ou indireta da UCE com inflamação neuroimune e o estresse; 5 estudos mostraram que o estresse pode estar implicado no mecanismo e na intensificação da enfermidade e 8 estudos mostraram relação de fatores neuroimunes cutâneos de inflamação ou neurotransmissão e a patologia em questão. O estresse é um fator precipitante nos pacientes com urticária crônica espontânea, sendo importante o manejo precoce para limitar a morbidade e aumentar qualidade de vida. **Conclusão:** O estresse pode ser um fator facilitador ou predisponente para ativação de mastócitos. Ademais, a UCE pode ser fator de risco para diversas patologias psiquiátricas devido a característica crônica da doença. De modo geral, fatores psiquiátricos podem estar envolvidos no desenvolvimento e no agravamento da patologia.

**Descritores:** “Urticária” “Urticária crônica” “Etiologia” “Estresse psicológico” “Angústia psicológica”

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic spontaneous or idiopathic urticaria (CSU) is configured by the spontaneous appearance of papules, pruritus and / or angioedemas, being of

unknown cause in most cases. Several studies show that stress can be a trigger for CSU or the presence of chronic skin diseases can increase psychological distress and even cause psychiatric disorders. **Aims:** To understand the influence of the emotional state on the development of spontaneous chronic urticaria. **Methods:** This is a literature review of the existing literature by searching for articles indexed in different bibliographic databases: PubMed, Scielo, BVS and Google Scholar. **Discussion:** A systematic review showed a direct or indirect relationship between CSU and neuroimmune inflammation and stress, with 5 studies showing that stress may be involved in the mechanism and intensification of the disease and 8 studies showed a relationship between skin neuroimmune factors of inflammation or neurotransmission and the pathology in question. Stress, as it is a precipitating factor or that perpetuates in patients with spontaneous chronic urticaria, being important early management to limit morbidity and increase quality of life. **Conclusion:** Stress can be a facilitating or predisposing factor for mast cell activation. In addition, CSU can be a risk factor for several psychiatric pathologies due to the chronic characteristic of the disease. In general, psychiatric factors may be involved in the development and worsening of the pathology.

**Keywords:** “Urticaria” “Chronic Urticaria” “Etiology” “Psychological Distress” “Stress, Psychological”

## INTRODUÇÃO

A urticária crônica é definida pela presença de urticária contínua ou intermitente em um período superior a 6 semanas<sup>1,2,3,4</sup>. Existem urticárias crônicas que são induzidas e desencadeadas por fatores externos identificáveis, entretanto, outras são espontâneas e não têm causa definida<sup>5,6</sup>. Apresenta uma prevalência em torno de 0,5 a 5% da população e é mais frequente no sexo feminino<sup>7,8,9</sup>. É uma doença induzida por mastócitos onde suas manifestações clínicas como placas urticadas, prurido e/ou angioedema (edema localizado) são desenvolvidas a partir da ação dos fatores liberados por mastócitos ativados e degranulados, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas<sup>9,10</sup>.

A urticária crônica espontânea ou idiopática (UCE) é de etiologia desconhecida na maioria dos casos<sup>2,3,4,7,9,11</sup>. É um transtorno autolimitado, persiste em torno de 2 a 5 anos e apenas em 20% dos casos dura mais de 5 anos. O diagnóstico é clínico e a investigação laboratorial inclui hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), além disso pode-se solicitar enzimas hepáticas, função renal

e teste de hormônio estimulador da tireoide (TSH)<sup>3</sup>. O tratamento desta enfermidade não é direcionado a nenhum mecanismo patogênico específico, no entanto, existe eficácia do uso de anti-histamínicos e omalizumabe, sendo este último um imunobiológico de alto custo que inibe a imunoglobulina E<sup>2,3,4,7,9,11</sup>.

A urticária crônica espontânea apresenta diversos componentes que predis põem a doença ou induz a degranulação dos mastócitos<sup>5</sup>. Somado a isto, outras condições coexistem com esta patologia e geralmente estão associadas a um estado pró-inflamatório, como no caso de síndrome metabólica<sup>5</sup>. A urticária crônica pode ter efeito negativo na qualidade de vida, onde a instabilidade emocional e a natureza dos sintomas pode ser estressante e incapacitante devido ao transtorno nas atividades diárias<sup>7,9</sup>.

A imprevisibilidade no aparecimento da urticária e o prurido intenso podem causar um estresse persistente<sup>2,4,5,11</sup>. Essa natureza da patologia pode levar uma alteração do humor e redução da qualidade de vida por problemas emocionais e sociais, podendo estar associado a ansiedade e depressão<sup>2,4,5,11</sup>. Somado a isto, os sintomas de urticária espontânea crônica podem provocar distúrbios do sono<sup>11</sup>.

Diversos estudos mostram que o estresse pode ser um gatilho para UCE ou a presença de uma condição clínica crônica podem aumentar o sofrimento psicológico e ainda causar distúrbios psiquiátricos<sup>12</sup>. Portanto, o presente trabalho baseia-se na compreensão do mecanismo do estresse na ativação dos mastócitos e, por consequência, o surgimento das manifestações clínicas compatíveis com urticária crônica espontânea.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Compreender a influência do estado emocional no desenvolvimento da urticária crônica espontânea.

### **Objetivos secundários**

- Apresentar os fatores precipitantes ou comorbidades associadas à urticária crônica espontânea.
- Ilustrar o manejo nos casos de urticária crônica espontânea.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliografia da literatura existente através da busca de artigos indexados em distintas bases de dados bibliograficas: PubMed, Scielo, BVS e

Google Scholar. Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: “*Urticaria*” “*Chronic Urticaria*” “*Etiology*” “*Psychological Distress*” “*Stress, Psychological*”.

Tais descritores foram empregados no site PubMed, utilizando-se do operador booleano “AND”, sendo encontrados 1.950 publicações e selecionadas 15 artigos científicos.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos com texto completo gratuito entre os anos 2005 a 2021 no idioma português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão foram os artigos fora do período estabelecido e indisponível na versão integral gratuita, além dos artigos que não contemplava os objetivos.

## DISCUSSÃO

A urticária crônica espontânea (UCE) manifesta-se por um conjunto de eventos imunológicos que envolvem a degranulação de mastócitos da pele que liberam histamina, proteases, citocinas e outros metabolitos do ácido araquidônico<sup>3,4</sup>. Os mediadores provocam vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, infiltração perivascular de células e estímulo das terminações nervosas causando o edema, hiperemia e prurido<sup>3,4</sup>.

O estresse ativa o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal por meio da liberação de catecolaminas e corticosteroides das glândulas adrenais<sup>13</sup>. O estresse de forma aguda diminui a função do sistema imunológico. Entretanto, de forma crônica ativa células imunes dos tecidos, como mastócitos<sup>13</sup>.

A urticária crônica espontânea pode estar associada a diversos fatores predisponentes e facilitadores, assim como a presença de comorbidades (Tabela 1)<sup>5</sup>. Alguns estudos mostram que a cascata de coagulação do sangue é ativada na UCE e pode refletir atividade da doença. Entretanto o mecanismo não é claro<sup>3</sup>.

Tabela 1: Condições associadas que afetam a prevalência e gravidade da UCE

Variável	Contribuição para UCE	Mecanismo
Autoimunidade	Fator de predisposição	Associada a células T alteradas (desequilíbrio na proporção células Th17 pró inflamatória e T reguladoras); Autoimunidade de IgE e IgG. Cerca de 40 a 60% dos pacientes com UCE tem teste do plasma ou de

		soro autólogo positivo, sugerindo presença de autoanticorpos capazes de estimular mastócitos. Somado a frequência aumentada de doenças autoimunes em pacientes com UCE.
Pseudoalérgenos (corantes, conservantes)	Fator facilitador	Podem se ligar a receptores relacionado ao mastócito e diminuir o limiar para sua ativação. Anti-inflamatórios não esteroideais e salicilatos em indivíduo predisposto pode aumentar atividade da UCE pela inibição da COX-1 e consequente aumento de leucotrienos.
Estresse	Fator facilitador ou predisponente	Célula T alterada e redução e disfunção nas células T reguladoras aumentam a inflamação. Neuropeptídeos liberados no estresse ativam mastócitos.
Infecção parasitária (toxocaríase, estrogiloidíase, blastocistose e outros)	Fator de predisposição	Os parasitas estimulam autoimunidade humoral, principalmente IgE policlonal.
Gastrite por Helicobacter	Fator de predisposição	Maior frequência de infecção e maior chance de agravamento nos pacientes com UCE
Síndrome metabólica e Hipertensão	Condição comórbida	Associado a um aumento de inflamação
Vitamina D3	Fator facilitador	Níveis baixos podem estar associado a UCE, já que vitamina D3 reduz células Th1 e Th17, aumenta função das células T reguladoras e por consequência reduz autoimunidade e inflamação

Fonte: Bansal CJ<sup>5</sup>.

A urticária crônica é considerada um distúrbio psicodermatológico, visto que foi comprovado que fatores como estresse podem afetar o início e a exacerbação das placas urticariformes<sup>1</sup>.

De forma geral, a combinação de estresse e infecção leva à uma perturbação do sistema imunológico e aumenta a suscetibilidade à UCE<sup>5</sup>. Além disso, a autoimunidade tem sido associada ao estresse e a infecção para gerar o quadro de urticária crônica espontânea<sup>5</sup>. Este fato é explicado pela combinação da atividade das células T reguladoras e proto-oncogenes virais específicos que perturbam o sistema imune<sup>5</sup>. Portanto, a infecção associada a células de defesa em um período de estresse e com aumento da ingestão de alimentos com conservantes e corantes podem levar a urticária, ao passo que fatores isolados podem ser insuficientes<sup>5</sup>. Ademais, a imprevisibilidade da urticária pode gerar níveis elevados de estresse e perpetuar a UCE, mesmo com eliminação da infecção e melhora da dieta<sup>5</sup>.

A urticária espontânea crônica tem sido associada, com elevada frequência, a pacientes com transtorno somatoforme subjacentes, transtorno bipolar, depressão, ansiedade, má qualidade do sono, sendo acompanhado de alto grau de estresse<sup>5,12,14,15</sup>. Não obstante, o distúrbio do humor pode repercutir no trabalho e em outras relações interpessoais<sup>5,12,14,15</sup>. Em uma meta-análise recente, a prevalência geral de uma condição psiquiátrica entre pacientes com UCE foi cerca de 31,6%<sup>12</sup>.

O prurido foi associado como o sintoma que mais influencia de forma negativa na qualidade de vida e no bem-estar do paciente, exercendo um impacto no funcionamento físico, cognitivo, emocional e social<sup>1</sup>.

O estado de raiva, um sentimento correlacionado com o estresse, foi associado a intensidade de prurido<sup>14</sup>. No entanto, há evidências que os hormônios do estresse podem predispor e agravar a UCE, porém o processo pelo qual o estresse predispõe esta patologia não está claro<sup>14</sup>.

Existem diversas teorias que relacionam o estresse aos portadores de UCE, divididas quanto ao mecanismo de a ativação dos mastócitos, em processos imunológicos e não imunológicos<sup>9</sup>. A ativação imunológica ocorre por meio de complexos alérgenos-IgE e pode envolver IgG, imunocomplexos circulantes e células T<sup>9</sup>. A ativação não imunológica pode ser mediada por fatores físicos<sup>9</sup>.

Konstantinou et al. (2020) relataram relação direta ou indireta da UCE com inflamação neuroimune e estresse<sup>12</sup>. Em cinco estudos desta revisão houve uma associação do estresse no mecanismo e na intensificação da enfermidade e oito estudos mostraram relação de fatores neuroimunes cutâneos de inflamação ou neurotransmissão e a patologia em questão<sup>12</sup>.

Os mastócitos se constituem na principal célula envolvida na patogênese da urticária crônica<sup>12,13</sup>. Neles há liberação de histamina, serotonina, citocinas, neuropeptídeos como endorfinas, somatostatina, bradiginina e ainda podem expressar receptores para neuropeptídeos<sup>12,13</sup>. Os mastócitos podem mediar o efeito pró-inflamatório do estresse em respostas a estímulos neuro-hormonais através do hormônio liberador de corticotropina (CRH)<sup>12,13</sup>. Sendo assim, essa inflamação evidencia a inflamação crônica e a gravidade da doença em pauta<sup>12,13</sup>. Além dos mastócitos, os basófilos também têm um papel importante na patogenia desta enfermidade<sup>10</sup>.

Uma teoria mostra que a interação do sistema imunológico e nervoso, por meio do eixo hipotálamo-pituitária-adenocortical, o sistema simpático e adrenomedular e fibras nervosas da pele locais, ativam os mastócitos<sup>15</sup>. Outra teoria correlaciona que o estresse psicológico pode induzir a liberação de cortisol e a expressão de mediadores inflamatórios que levam à ativação de mastócitos cutâneos<sup>15</sup>.

Os basófilos de pacientes com UCE ativam mais prontamente o hormônio adrenocorticotrófico e fator de liberação de corticotrofina e tendem a elevar o nível de cortisol quando comparados a pacientes sem esta patologia<sup>5</sup>. Observou-se que em camundongos o estresse pode causar interrupção da função das células T reguladoras, com alteração do equilíbrio Th1/Th17, proporcionando uma reação autoimune exacerbada<sup>5</sup>. Em crianças, o estresse tem sido associado com aumento de células T e B autorreativas e produção de autoanticorpos IgG<sup>5</sup>.

Observou-se que o aumento da ativação do inflamassoma NLRP-3 tem participação na depressão e no estresse<sup>5</sup>. Este fato pode fornecer explicação da correlação de fatores psicológicos, como estresse emocional, e exacerbação da urticária<sup>5</sup>.

O estresse pode levar a liberação de neuropeptídeos do nervo sensorial e alterar comportamento das células de Langerhans na derme, a fim de desviar o sistema imunológico cutâneo em direção células T auxiliares específicas<sup>5</sup>.

Existem trabalhos recentes mostrando que a liberação de substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) através dos nervos cutâneos sensoriais, estimulada pelo estresse, podem levar a prurido e ativação dos mastócitos por meio de diversos receptores, como receptores acoplados à proteína G relacionada a Mas (Mrgpr), receptor 2 ativado por protease (Par2) e o potencial do receptor transiente anquirina 1 (TRPA1)<sup>5</sup>. CGRP pode ativar células do tipo Th17 a aumentar inflamação



pelo recrutamento de células T e neutrófilos<sup>5</sup>.

A liberação de citocinas como IFN-gama, IL-4, TNF-alfa e IL-10 estimulam ativação imunológica e o agravamento da inflamação cutânea<sup>5</sup>. Além disso o estresse provoca liberação de IL-8 que pode apresentar propriedades imunomoduladores e pró-inflamatória das supra-renais e da hipófise anterior durante processo de ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adenocortical<sup>12</sup>. A IL-8 foi associada a gravidade da doença e autoimunidade<sup>12</sup>.

As situações que ativam o eixo hipotálamo-pituitária-adenocortical cronicamente podem provocar fadiga no mesmo e levar um quadro de hipocortisolismo<sup>12</sup>. Este fato pode estar relacionado ao paciente com insônia secundária às manifestações da urticária que interrompe o ciclo circadiano de secreção de cortisol e agrava a UCE<sup>12</sup>. A autoimunidade promove um aumento do queratinócitos e retenção de inflamação crônica da pele e estresse crônico, o que promove fadiga do eixo e agravamento do hipocortisolismo<sup>12</sup>. Essa redução do cortisol desregula inflamação e potencializa a urticária crônica espontânea<sup>12</sup>.

Os queratinócitos epidérmicos e do folículo piloso, da mesma forma que mastócitos, expressam proteínas para o receptor 1 do CRH e secreta CRH e IL-18 em resposta ao estresse, o que provoca resposta neuroendócrina e autonômica ao estresse e inflamação cutânea grave<sup>12</sup>. Sendo assim, esse eixo hipotálamo-pituitária-adenocortical periférico aumenta a produção de CRH. O CRH, por sua vez, tem propriedades pró-inflamatórias e induz a degranulação dos mastócitos e a permeabilidade vascular, aumenta secreção de IL-6<sup>12</sup>. No entanto, o estresse pode exacerbar ou precipitar esses fenômenos<sup>12</sup>.

Tat et al. (2019) mostraram que o grupo com UCE apresentou elevados níveis de depressão e ansiedade, além de sintomas, pensamentos e situações associadas com o sentimento de raiva. Ogra et al. (2018) observou em seu estudo níveis mais elevados de estresse e maior sensibilidade a experiências estressantes nos indivíduos com urticária crônica quando comparada ao grupo controle. Choi et al. (2020) observaram alta prevalência de depressão e ansiedade, e correlação quanto a gravidade, da atividade urticariforme, e dificuldade para dormir, além de prurido com aumento do nível de estresse e estresse elevado com risco maior para depressão e ansiedade nos indivíduos com urticária crônica.

Bansal et al. (2019) mostraram que a maioria dos indivíduos com UCE tinham

correlação com alguma das características a seguir: mais eventos de vida com impacto negativo, em geral tendência de enfrentamento de vida de forma pessimista, sintomas somáticos, insônia grave e falta de apoio familiar<sup>5</sup>.

Um estudo de caso-controle mostrou associação entre urticária idiopática crônica e estresse mostrando que a insônia pode ser o sintoma psicossomático que induz o início da urticária. Existem diversos estudos que mostram distúrbios do sono como um componente para aumentar o risco de urticária crônica<sup>6</sup>. Foi demonstrado que a insônia pode exacerbar a urticária crônica por meio da alteração do ritmo circadiano e consequente, de cortisol<sup>6</sup>.

A elevada prevalência de UCE em mulheres está relacionado com a presença dos hormônios estrogênio e progesterona estimularem a autoimunidade<sup>5</sup>. Existem trabalhos que sugerem que o polipetídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária, liberadas no estresse, é modulada pelo estrogênio<sup>5</sup>.

O princípio do tratamento da UCE é a eliminação dos sintomas<sup>4</sup>. A terapia inicial inclui anti-histamínicos de segunda geração; persistindo os sintomas, preconiza-se o aumento da dose ou adição de outro anti-histamínico de segunda ou primeira geração, ou antagonista do receptor de leucotrieno<sup>4</sup>. Não havendo melhora, usa-se um anti-histamínico potente, como a hidroxizina, em doses mais elevadas. Em situações refratárias, recomenda o uso de omalizumabe, ciclosporina ou imunossupressor alternativo<sup>4,5</sup>. O paciente com UCE que responde a terapia com anti-histamínico de segunda geração na convencional não requer investigação: entretanto, os que não respondem a altas doses devem ser submetidos a investigação de autoimunidade subjacente principalmente doença auto-imune da tireoide, hipovitaminose D, infecção por helicobacter. É controverso o uso da dieta sem corantes e conservantes<sup>5</sup>.

O estresse, como é um fator precipitante ou perpetuador nos pacientes com urticária crônica espontânea, faz-se de extrema importância compreender suas causas. É importante o manejo precoce dessas condições sócio aflitivas, limitando a morbidade e aumentando a qualidade de vida<sup>5</sup>. Existem alguns trabalhos que mostram benefícios com a hipnoterapia<sup>5</sup>.

A urticária crônica espontânea impacta de forma negativa na vida do indivíduo, as lesões e o prurido podem estigmatizar o doente e causar perturbação social, visto que em diversos estudos mostram que os indivíduos portadores de UCE evitam interações sociais por atração de atenção de forma negativa<sup>1</sup>.

## CONCLUSÃO

A urticária crônica espontânea é uma patologia autolimitada, no entanto, por se apresentar como uma doença de pele crônica e imprevisível, caracterizada por prurido e lesões urticariformes, provoca um impacto negativo aos doentes portadores de tal enfermidade. Nestas condições, a UCE, muitas vezes, está associada a diversos problemas emocionais, sociais e distúrbios psiquiátricos subjacentes.

Em sua maioria, a urticária crônica espontânea não apresenta uma causa bem estabelecida, podendo estar associada a fatores predisponentes e facilitadores, assim como a presença de comorbidades. O estresse se apresenta como um fator facilitador ou predisponente para ativação de mastócitos. Existe a teoria que o estresse pode induzir a liberação de cortisol e a expressão de mediadores inflamatórios o que leva a ativação de mastócitos. Além disso, a UCE pode ser fator de risco para o desenvolvimento de diversas patologias psiquiátricas. De modo geral, o estresse pode estar envolvido no desenvolvimento e no agravamento dessa patologia.

Devido ao grande impacto dos sintomas no indivíduo portador de UCE, o tratamento consiste no controle dos sintomas, em especial, o prurido. A terapia inicial inclui anti-histamínicos de segunda geração. Em caso de associação de estresse com UCE, é necessário descobrir a fonte do mesmo para que possa ser abordado corretamente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ograczyk-Piotrowska A, Gerlicz-Kowalczyk Z, Pietrzak A, Zalewska-Janowska AM. Stress, itch and quality of life in chronic urticaria females. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(2):156-160.
2. Westby EP, Lynde C, Sussman G. Urticária crônica: Seguindo as Diretrizes Práticas. *De STL.* 2018;23(3).
3. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1097-1106.
4. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *CME Review.* 2020;380-7.
5. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:56.
6. Liao KM, Ho CH, Lee HF, Yu CH, Wang JJ, Liang FW. Risk factors of chronic urticaria among nurses with insomnia: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(49):e18059.
7. Valle SOR et. al. O que há de novo na urticária crônica espontânea? *Braz J Allergy*

- Immunol. 2016;4(1):9-25.
8. Criado PR. Urticária. An Bras Dermatol. 2005;80(6):613-30.
  9. Dabija D, Tadi P. Chronic Urticaria. StatPearls, Treasure Island (FL).2021.
  10. Nettis E, Distaso M, Saitta S, et al. Involvement of new oxidative stress markers in chronic spontaneous urticaria. Postepy Dermatol Alergol. 2017;34(5):448-452.
  11. Yuan Y, Xiao Y, Chen X, Li J, Shen M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Utility Estimates in Chronic Spontaneous Urticaria. Front Med (Lausanne). 2020;7:543290.
  12. Konstantinou GN et.al. Psychological Stress and Chronic Urticaria: A neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A systematic review of the existing evidence. Review Article, Clinical Therapeutics. 2020;42(5).
  13. Theoharides TC. Stress, Inflammation, and Autoimmunity: The 3 Modern Erinyes. Clin Ther. 2020;42(5):742-744.
  14. Tat TS et al. Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. Med Sci Monit. 2019;25:115-120.
  15. Choi GS, Nam YH, Park CS, et al. Anxiety, depression, and stress in Korean patients with chronic urticaria. Korean J Intern Med. 2020;35(6):1507-1516.

# PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA NA EMERGÊNCIA

## *MEDICAL CONDUCT IN FRONT OF AN EMERGENCY*

### *CARDIORESPIRATORY STOP*

---

*Jolber L. Silva<sup>1</sup>; Antônio H. Vasconcellos<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. jolberlima@hotmail.com;

<sup>2</sup> Professor do Curso de Enfermagem do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

#### RESUMO

**Introdução:** A parada cardiorrespiratória é descrita como a cessação da circulação e da respiração, reconhecida pela ausência de pulso e pela apneia no paciente inconsciente. O cuidado emergencial prioriza a preservação da vida promovendo a restauração das funções fisiológicas até que seja providenciado o cuidado definitivo. Portanto é fundamental que o médico esteja bem preparado para essa assistência na emergência, com base no suporte avançado de vida cardíaco (ACLS), iniciar uma assistência rápida e eficiente obtendo sucesso no atendimento. Assim trago a relevância para a realização deste trabalho como requisito de fundamentação prática-teórica do médico em tais situações. **Objetivos: Primário:** Destacar as atribuições do médico na parada cardiorrespiratória no adulto, através de busca literária. **Secundário:** Refletir acerca do conhecimento qualificado do ACLS e o que ser priorizado durante a cronologia desse atendimento na emergência hospitalar. **Métodos:** Este trabalho baseia-se em uma revisão de literatura, sendo as principais fontes de pesquisa, tais como: Livros, PubMed, Scielo, Lilacs. Os descritores utilizados na busca foram parada cardiorrespiratória, guidelines do ACLS, emergência hospitalar, aspectos éticos em reanimação cardiopulmonar. **Resultados:** A reanimação cardiopulmonar é conjunto de procedimentos de emergência que tem como objetivo restabelecer as funções vitais do paciente, diagnosticar e tratar as possíveis causas, adotar medidas de recuperação com o menor dano possível a nível neurológico. **Conclusões:** O médico e sua equipe devem estar qualificados para que haja correta execução das ações e o sucesso do atendimento.

**Descritores:** parada cardiorrespiratória, guidelines do ACLS, emergência hospitalar, aspectos éticos em reanimação cardiopulmonar.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiorespiratory arrest is described as the cessation of circulation and breathing, recognized by the absence of a pulse and apnea in the unconscious

patient. Emergency care prioritizes the preservation of life, promoting the restoration of physiological functions until definitive care is provided. Therefore, it is essential that the physician is well prepared for this assistance in the emergency, based on advanced cardiac life support (ACLS), to start a quick and efficient assistance, achieving success in the care. Thus, I bring the relevance for the realization of this work as a requirement for the physician's practical-theoretical foundation in such situations. **Aims: Primary:** Highlight the doctor's attributions in adult cardiorespiratory arrest, through a literary search. **Secondary:** Reflect on the qualified knowledge of ACLS and what should be prioritized during the chronology of this care in the hospital emergency. **Methods:** This work is based on a literature review, with the main sources of research being: Books, PubMed, Scielo, Lilacs. The descriptors used in the search were cardiorespiratory arrest, ACLS guidelines, hospital emergency, ethical aspects of cardiopulmonary resuscitation. **Results:** Cardiopulmonary resuscitation is a set of emergency procedures aimed at restoring the patient's vital functions, diagnosing and treating the possible causes, adopting recovery measures with the least possible neurological damage. **Conclusions:** The physician and his team must be qualified for the correct execution of actions and the success of care.

**Keywords:** cardiopulmonary arrest, ACLS guidelines, hospital emergency, ethical aspects of cardiopulmonary resuscitation.

## INTRODUÇÃO

Atuando na área de saúde como graduando do curso de Medicina, tive a possibilidade de participar de situações críticas de parada cardiorrespiratória no ambiente de emergência hospitalar, onde comecei a ter um maior interesse por esse tema, o que possibilitou a percepção da dificuldade que alguns médicos atuantes na emergência têm em conduzir uma equipe durante uma parada cardiorrespiratória com emprego qualificado do ACLS. Esses fatos me levam então a escolha do tema para meu trabalho de conclusão de curso com o intuito de aumentar o meu conhecimento sobre a parada cardiorrespiratória e o emprego do ACLS com qualidade

O coração é um órgão muscular oco, que se localiza no centro da caixa torácica, sob o osso esterno, ligeiramente deslocado para a esquerda. Em uma pessoa adulta, tem o tamanho aproximado de um punho fechado e pesa cerca de 400 gramas<sup>1</sup>.

As câmaras cardíacas contraem-se e dilatam-se alternadamente 70 vezes por minuto, em média, na tentativa de expulsar o sangue dentro delas, para que assim possa

conduzir o sangue rico em nutrientes e oxigênio para as diversas partes do organismo, nutrindo assim todos os órgãos e promovendo fatores básicos para a atividade celular. A falha nesta bomba poderá acarretar inúmeros problemas que levaram rapidamente o indivíduo a morte, caso não ocorra nenhuma intervenção médica<sup>1</sup>.

A parada cardiorrespiratória (PCR) é definida por Guimarães<sup>5</sup>, “como uma interrupção da função cardíaca, fazendo com que haja a seguir ausência da função pulmonar e que no caso de uma PCR uma manobra de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) deverá ser feita no intuito de restabelecer as funções mecanicamente, levando sangue aos órgãos necessários a vida, como o cérebro, até que a circulação se torne novamente autônoma”.

O atendimento ao paciente em PCR exige do médico e sua equipe multiprofissional rapidez, eficiência, conhecimento científico e habilidade técnica no desempenho da ação. Requer, além disso, infraestrutura adequada que proporcione atendimento com o máximo de eficiência e segurança para o paciente e equipe<sup>2</sup>.

Observa-se que os procedimentos que podem vir a serem executados pelo médico durante a reanimação cardiopulmonar (RCP), como a obtenção de via aérea avançada, devem ser criteriosamente avaliados quanto sua necessidade e recomendação naquele momento, tendo vista que a interrupção prolongada das compressões torácicas para instalação de via aérea avançada, mesmo essa sendo a via ideal, pode acarretar complicações no restabelecimento das funções vitais do paciente<sup>2</sup>.

A eficácia da RCP está intimamente ligada ao tempo de início de execução da manobra com qualidade, pois quanto mais rápido se iniciar a manobra menores serão as sequelas adquiridas quando houver reversão do quadro clínico. Vale citar que Vanheusden<sup>8</sup> “mensura que a cada minuto de demora no atendimento é comprometido 10% do restabelecimento fisiológico do paciente”.

## **OBJETIVOS**

### **Primário:**

Destacar as atribuições do médico na parada cardiorrespiratória no adulto, através de busca literária, em ambiente de emergência hospitalar.

### **Secundário:**

Refletir acerca do conhecimento qualificado do ACLS e quais procedimentos se deve priorizar durante a cronologia desse atendimento pelo médico na emergência hospitalar.



## MÉTODOS

Esse trabalho tem como metodologia a revisão de literatura. De acordo com Wazlawick<sup>3</sup>, “a revisão de literatura tem um papel importante na vida do estudante, pois são através dessas pesquisas em livros e revistas especializadas que o mesmo tem o conhecimento geral do que ele deseja abordar e dissertar.” Moresi<sup>4</sup> enfatiza que “é o processo de levantamento e análise do que já foi publicado sobre o tema de pesquisa escolhido, permitindo efetuar um mapeamento do que já foi escrito e de quem já escreveu algo sobre o tema da pesquisa.” Foram selecionados artigos e livros no período entre 2001 e 2020, os descritores utilizados na busca foram temas como parada cardiorrespiratória, guidelines do ACLS, emergência, sendo as principais fontes de pesquisa, tais como: Livros, PubMed, Scielo, Lilacs. Os artigos e livros estão sendo selecionadas a partir do tema pretendido, e considera algumas características sobre a importância da qualificação médica para atuar frente uma Parada Cardiorrespiratória.

Adotaram-se como critérios de inclusão também artigos escritos em português e inglês, com o texto completo em suporte eletrônico e como exclusão artigos publicado antes de 2001, além de teses, capítulos de teses, anais de congressos e conferências.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O coração é um órgão muscular oco que se localiza no centro da caixa torácica, cuja função é bombear o sangue para todo o organismo, sendo formado por quatro câmaras, com suas respectivas válvulas, que trabalham através de um sistema de contração e relaxamento. Esses quatros compartimentos constituem um sistema de bombeamento direto e indireto, onde o lado direito, composto pelo átrio e ventrículo direito, distribui sangue venoso para os pulmões, para que assim possa realizar a troca gasosa, já o lado esquerdo, composto pelo átrio e ventrículo esquerdo, distribui o sangue arterial para as diversas partes do organismo, para que assim possa levar o sangue oxigenado para todas as células<sup>1</sup>.

Para o adequado funcionamento desta bomba é necessário um suprimento contínuo de sangue rico em oxigênio e nutrientes, pois a atividade exercida por essas células do miocárdio é contínua, a irrigação deste músculo se dá através de um conjunto complexo de vasos denominados de artérias coronarianas, essas artérias originam-se na aorta e ramificam-se para irrigar todo o músculo cardíaco durante sua diástole<sup>1</sup>.

O coração possui um sistema elétrico, responsável pela sincronia perfeita das contrações cardíacas, para que sejam ordenadas as ações de contração e de

relaxamento. Neste sistema nos possuímos o Nódulo Sinoatrial, que funciona como o marca passo do coração, ditando o ritmo e a velocidade das contrações, e é por ele que os impulsos são transmitidos e conduzidos para o Nódulo Atrioventricular, que é o responsável por retransmitir os impulsos elétricos para todo o ventrículo e assim proporcionar a parte final da contração, a contração ventricular. As células cardíacas especializadas do sistema de condução cardíaca geram metodicamente e coordenam a transmissão dos impulsos elétricos para as células miocárdicas. O resultado é a contração atrioventricular sequenciada, o que propicia o fluxo mais efetivo do sangue, otimizando assim o débito cardíaco<sup>1,2</sup>.

Diversos fatores que levam ao cessar abrupto do suprimento sanguíneo ao músculo cardíaco podem ocasionar uma PCR, levando-o a uma hipóxia, que ocasionará a isquemia cerebral e caso não haja uma intervenção médica rápida e de qualidade, essa isquemia levará a uma morte das células.

A Parada Cardiorrespiratória (PCR) é a cessação da circulação e da respiração, reconhecida pela ausência de pulso central e pela apneia em um paciente inconsciente. A interrupção súbita das funções cardiopulmonares se constitui num tipo de problema que sempre foi um desafio para os profissionais de saúde<sup>2</sup>.

Esta é uma emergência de saúde, cujos resultados poderão levar a lesão cerebral irreversível e a morte, se as medidas adequadas para restabelecer o fluxo sanguíneo e a ventilação não forem tomadas<sup>2</sup>.

A parada cardíaca pode ser causada por um evento elétrico cardíaco, quando a frequência cardíaca é muito rápida não havendo efetividade na ejeção do sangue pelo coração, ocorre principalmente na taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, ou muito lento como na bradicardia ou bloqueio AV, ou quando não existe frequência cardíaca por completo (assistolia). A parada cardíaca pode suceder a parada respiratória, como também pode acontecer quando a atividade elétrica está presente, mas existe contração cardíaca ou volume circulante ineficaz, o que é chamado de atividade elétrica sem pulso (AESP)<sup>2,5</sup>.

A definição da PCR passa pela subjetividade e visão de cada autor como veremos a baixo.

De acordo com Silva<sup>6</sup> “PCR é a inadequação do débito cardíaco que resulta em um volume sistólico insuficiente para a perfusão tecidual decorrente da interrupção súbita da atividade mecânica ventricular”.

Já para Guimarães<sup>7</sup>, “parada cardíaca é a cessação súbita da atividade ventricular e cardíaca e circulação antecedendo ou imediatamente após esta, ocorre à cessação da atividade respiratória, definindo assim a PCR”.

Yamashita, Guerra e Simões<sup>8</sup>, afirmam que, “Parada cardiorrespiratória é a cessação súbita da circulação sistêmica em indivíduo com expectativa de restauração de suas funções fisiológicas, e não portador de doença crônica intratável ou em fase terminal”

Pires e Starling<sup>9</sup>, afirmam que “a parada cardiopulmonar possui multiplicidade quanto ao agente causal, acreditam que a gênese pode ser de ordem respiratória, cardiovasculares”.

Para Vanheusden<sup>10</sup>, depois do primeiro minuto de parada cardiorrespiratória, o índice de sobrevivência cai de 7% a 10% para cada minuto de demora no atendimento.

Para Azevedo<sup>11</sup> “a parada cardiorrespiratória acontece quando há uma hipóxia prolongada, levando a súbita cessação do débito cardíaco e da circulação. O oxigênio não é fornecido para os tecidos, o dióxido de carbono não é transportado dos tecidos, o metabolismo tissular torna-se anaeróbico, e ocorrem acidoses metabólicas e respiratórias”.

Diante do exposto pelos autores vejo a PCR como uma súbita cessação do batimento cardíaco resultando em um inadequado aporte de oxigênio e nutrientes aos órgãos vitais, podendo o agente causador ser de ordem respiratória ou cardiovascular, gerando um metabolismo celular anaeróbico que para tecidos como cérebro tem pouca eficiência, necessitando de uma rápida reversão do quadro em poucos minutos. Veremos então em seguida a diferenciação de cada um dos quatro tipos de PCR.

Assistolia caracteriza-se por um estado no qual o pulso torna-se indetectável em decorrência da ausência de atividade elétrica do coração. Ele se dedicou também profundamente aos estudos sobre anatomia humana, deixando anotações descritivas bastante claras que se referiam não só a instrumentos de dissecação, como também, a procedimentos práticos. Quando identificado esse tipo de PCR deve-se realizar o protocolo da linha reta com verificação dos cabos do monitor, aumento do ganho de amplitude e checagem das derivações<sup>8, 12</sup>.

Atividade elétrica sem pulso (AESP) é referida por, que nessa condição aparece no monitor uma atividade elétrica com complexos QRS de aspecto largos e bizarros sem que haja detecção de pulso. Nesse caso o prognóstico é sempre não animador. No

entanto, algumas causas podem ser revertidas a exemplo da hipotermia (temperatura menor ou igual a 34°), tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, dentre outros<sup>8, 12</sup>.

Fibrilação ventricular (FV) tem uma característica anárquica do músculo cardíaco, que desenvolve uma atividade desorganizada de diferentes grupos de fibras do miocárdio, sendo que o processo final culmina na ineficiência completa do coração em manter um suprimento sanguíneo adequado, pois inexistente atividade de contração ventricular efetiva. Após detectado essa situação é preconizada a desfibrilação antes de qualquer outra intervenção. Se o desfibrilador for monofásico a carga pode ser de até 360 J, ou bifásico a 200 J<sup>8, 12</sup>.

A Taquicardia ventricular sem pulso é considerada ritmo pré fibrilatório e, quando não acompanhada de pulso central, comporta-se como a FV. A TV sem pulso é caracterizada por sequência de batimentos idioventriculares com QRS alargado (superior a 0,12s) e frequência superior a 100 por minuto<sup>8, 12</sup>.

A reanimação cardiopulmonar é constituída por um conjunto de procedimentos de emergência que pode ser executado por profissionais da área de saúde ou por leigos treinados, consistindo no reconhecimento de parada cardiorrespiratória, aplicação de compressões torácicas, desobstrução das vias aéreas, e boa ventilação<sup>12</sup>.

Os estudos sobre a reanimação cardiopulmonar empenham-se em identificar tratamentos que aumentem a sobrevivência do paciente que sofre PCR, para que recebam alta hospitalar no menor espaço de tempo possível e com função cerebral normal ou com o mínimo de sequelas possíveis. O atendimento da PCR pode ser dividido em suporte básico de vida, (basic life suporte – BLS), o qual pode ser executado por pessoas leigas treinadas, e o suporte avançado cardiológico de vida, (Advanced Cardiac Life Support – ACLS), o qual é destinado aos profissionais da saúde e utilizado em ambiente hospitalar<sup>12</sup>.

O suporte básico de vida envolve as manobras para reconhecimento da PCR e o suporte hemodinâmico e respiratório através da RCP. No novo protocolo não houve alteração sobre a relação compressão-ventilação (30:2), porém a sequência de procedimentos (chave mnemônica) de suporte básico de vida de A-B-C (abertura de vias aéreas, boa ventilação, circulação/compressões) foi alterada em 2015 para C-A-B (ou seja, circulação/compressões, abertura de vias aéreas, boa ventilação,) justificável por verificação de alta taxa de pessoas com PCR presenciada, buscando a priorização do

rápido início das compressões torácicas<sup>12, 13</sup>.

A abordagem do ACLS do envolve uma cadeia de procedimentos de avaliação que conta também com a aplicação de chave mnemônica A-B-C-D (Airway - abertura e avaliação de vias aéreas do paciente inconsciente; Breathing – Manter boa ventilação oferta de O<sub>2</sub> 100% e avaliação da ventilação; Circulation – avaliar pulso e ritmo com desfibrilador, iniciar as compressões com ênfase para desfibrilação precoce, instalação de acesso venoso para instituir medicação específica para ritmo da PCR; Differential Diagnosis – busca pelos prováveis diagnósticos de causas reversíveis de PCR enquanto elabora também um diagnóstico diferencial) <sup>12,13</sup>.

Essas manobras para o suporte avançado de vida visam à utilização de dispositivos invasivos de vias aéreas, instalação de monitor cardíaco, estabelecimento de acesso venoso, utilização de drogas, desfibrilações elétricas e estabilização do paciente após a reversão da PCR com uso de vasopressores, identificar e tratar as causas de PCR como os 6 “Ts e os 6 Hs” que são; Tamponamento cardíaco; Tensão do tórax (pneumotórax, hipertensivo); Trombose coronária (infarto agudo do miocárdio extenso); Tromboembolismo pulmonar maciço; Tóxicos; Trauma; Hipovolemia; Hipoglicemia; Hipóxia; Hiper/hipocalemia; Hipotermia; H<sup>+</sup>(o íon hidrogênio, aqui representa acidemia)<sup>12,13</sup>.

O suporte básico de vida pode ser realizado por indivíduos leigos treinados. No entanto, as manobras de suporte avançado, na realidade brasileira, caracterizam ato médico, podendo ser realizada apenas por profissionais habilitados, diferentemente de outros países avançados, onde o paramédico habilitado tem autorização para aplicar procedimentos invasivos na vítima<sup>12</sup>.

Para que a RCP seja eficiente, o paciente deve ser posicionado em decúbito dorsal sobre superfície dura, firme e plana, deverá ainda atentar-se para alinhamento da cabeça com o tronco, extensão do pescoço, tração anterior da mandíbula e averiguar presença de corpos estranhos visando tornar as vias aéreas pervias e melhor à eficácia da ventilação<sup>12, 13</sup>.

As compressões torácicas têm como objetivo manter a viabilidade dos órgãos vitais, através de uma circulação artificial até que o coração retome sua função de bombear o sangue aos tecidos. Compressões torácicas de alta qualidade e interrompidas são enfatizadas, atentando para o retorno total do tórax após cada compressão. O número total de compressões aplicadas durante a RCP é um fator determinante

importante da sobrevivência em PCR. O número de compressões aplicadas é afetado pela frequência de compressão e pela fração da compressão (a parte do tempo total de RCP dedicada à execução das compressões). Os aumentos na frequência e na fração da compressão elevam o total de compressões aplicadas, ao passo que reduções na frequência e na fração diminuem o total de compressões aplicadas<sup>12, 13</sup>.

A fração da compressão melhora se você reduzir o número e a duração das interrupções nas compressões e é reduzida por interrupções frequentes ou longas nas compressões torácicas. Durante uma RCP, o objetivo é aplicar compressões eficazes a uma frequência (de 100 a 120/minuto) e uma profundidade de pelo menos 5cm, em adultos, com retorno total do tórax para favorecimento do fluxo sanguíneo e minimizando-se o número e a duração das interrupções nas compressões torácicas<sup>12, 13</sup>.

É essencial que se iniciem rapidamente as compressões a fim de aumentar sua sobrevida e não perca tempo com as ventilações, que a partir de atualizações no protocolo em 2015, se tornam secundárias no atendimento inicial no BLS e seu início assim que possível no ACLS com ênfase nas compressões torácicas e desfibrilação precoce. Com essas mudanças as compressões tiveram início mais cedo e as ventilações terão atraso mínimo, e com a paciente sem a via aérea avançada a relação compressão ventilação e feita 30:2 em 2 minutos até checagem do pulso central e ritmo da PCR. As ventilações devem ser aplicadas durante um segundo e promover a elevação do tórax, no entanto deve-se evitar número excessivo de ventilações ou ventilações muito longas<sup>13</sup>.

Estabelecer uma via aérea definitiva através da intubação orotraqueal (IOT) deve ser criteriosamente avaliada durante a RCP, pois ela exige um profissional com larga experiência para que não ocorram interrupções prolongadas durante as compressões torácicas. A IOT deve ser priorizada quando o paciente apresenta uma grande chance da origem da PCR ser por obstruções do fluxo aéreo e patologias relacionadas que levem a hipóxia, assim irão favorecer uma adequada ventilação e proteção das vias aéreas. As tentativas de IOT não devem exceder mais que 30 segundos, caso isso ocorra volta-se a ventilar antes da próxima tentativa. Após confirmação da IOT, as ventilações passam a ser administradas a cada 6 segundos totalizando 10 ventilações em 1 minuto. O momento ideal para realizar a IOT é após o retorno da circulação espontânea (RCE)<sup>13</sup>.

Para início da terapia farmacológica deve-se instalar rapidamente um acesso venoso periférico (via IV), de bom calibre, podendo estar conectado a solução fisiológica.



Através desse acesso administram-se as drogas específicas, medicamentos tais como, epinefrina, amiodarona ou lidocaina, a depender do tipo de PCR, onde na ausência dessa via IV pode ser administrados também por via intraóssea (IO). Já a via tubo endotraqueal e de absorção pobre e de dosagem ideal desconhecida, estando então as via IV e IO de melhor recomendação ao profissional competente<sup>2, 12,13</sup>.

Segundo o protocolo de atendimento preconizado pelo American Heart Association<sup>12,13,14</sup>, as medicações de escolha utilizadas em uma PCR devem ser aplicadas de acordo com cada ritmo de parada, sendo eles:

Adrenalina – é a droga de escolha diante de uma PCR, sendo utilizada em todos os ritmos de PCR, por ser um potente vasopressor, capaz de aumentar o fluxo coronariano e cerebral, reduzindo assim a hipóxia, a acidose tecidual e facilitando a desfibrilação, além de atuar também sobre a musculatura cardíaca, provocando um aumento na força de contração do miocárdio (efeito inotrópico positivo) e aumento da frequência cardíaca (efeito cronotrópico positivo).

Posologia: A dose a ser aplicada deve ser de 1mg, seguida de 20ml de SF 9% rápido, podendo ser repetida a cada 3 a 5min.

Amiodarona – é um antiarrítmico considerado de escolha na FV e TV sem pulso, por facilitar o retorno do ritmo do coração, além de facilitar o sucesso da desfibrilação, através da redução que ele exerce sobre a condução do sistema His-Purkinje e por aumentar a duração do potencial de ação.

Posologia: esta droga pode ser aplicada na quantidade de 300mg (2 ampolas) em Bolus, podendo ser repetida mais 1 vez na dose de 150mg.

Lidocaina – é utilizada na ausência ou contra-indicação da amiodarona, por possuir os mesmos efeitos.

Posologia: a sua aplicação se dá na dose de 1,5mg/Kg.

Sulfato de Magnésio – é um importante antiarrítmico empregado em TV sem pulso polimórfico ou quando a FV é supostamente decorrente desta arritmia, por possuir efeitos depressivos sobre a formação dos impulsos gerados no nó sinoatrial.

Posologia: a dose a ser empregada é de 1 a 2g diluída em 10ml de SF 9% rápido.

Os cuidados pós-parada cardiorrespiratória após o retorno da circulação espontânea (RCE) ganharam maior ênfase nas últimas atualizações da American Heart Association em 2020, vemos que alguns cuidados permitem evitar o agravamento da lesão neurológica associada a PCR. Esse momento se torna propício para instalação de

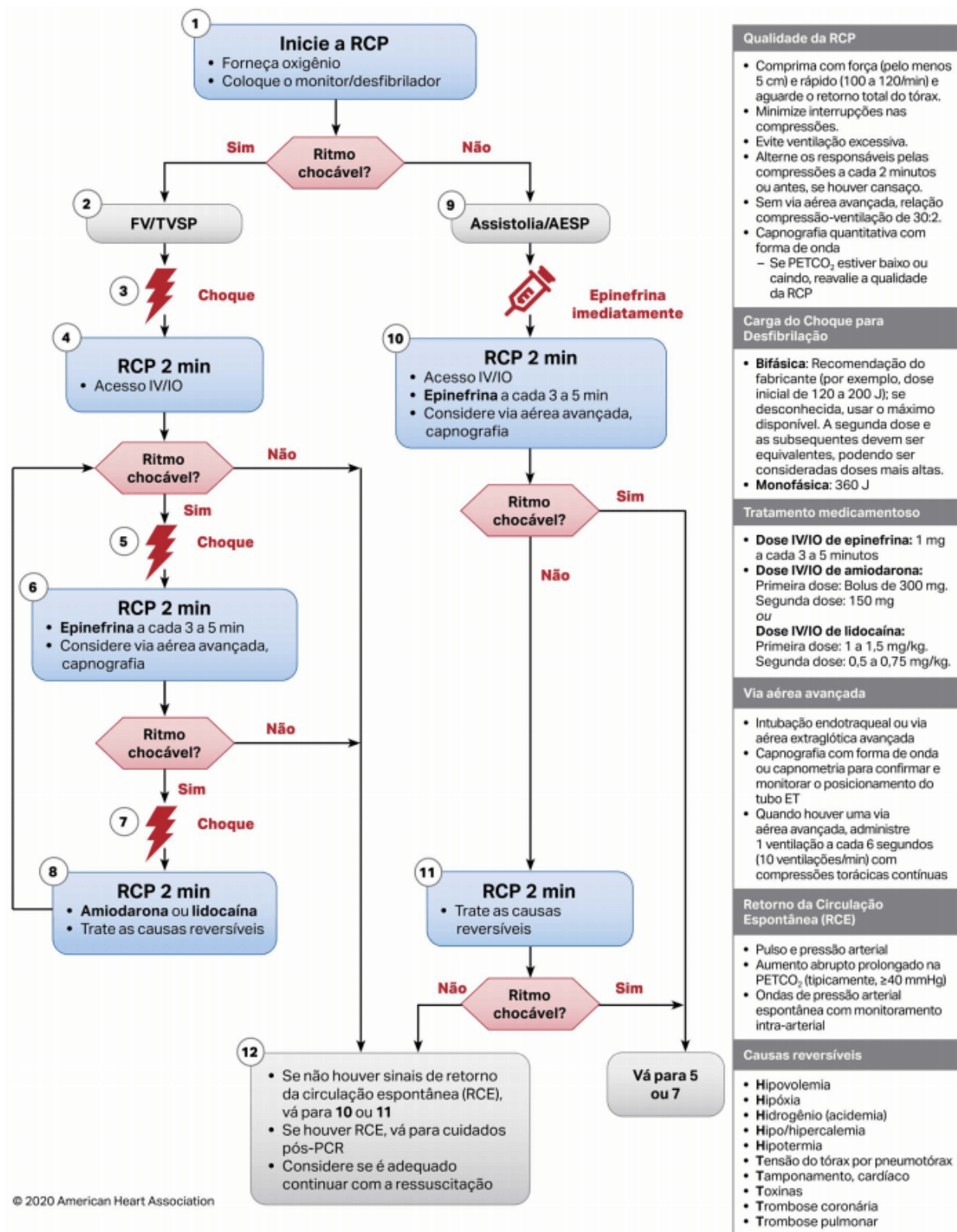


via aérea avançada com o tubo endotraqueal pelo médico e instalação de capnógrafo<sup>12, 13</sup>.

Controle dos parâmetros respiratórios através da coleta de gasometria arterial, e busca por uma ventilação mecânica protetora. Controle hemodinâmico com objetivo de manter uma PAS >90mmHg ou PAM >65mmHg, podendo para tal fazer o uso de cristaloides, vasopressores como noradrenalina ou inotrópicos positivos como dobutamina. Uso de ECG de 12 derivações para procura e tomada de decisões em possíveis intervenções cardíacas, como no caso de IAM presente ou choque cardiogênico, solicitar exames laboratórios para ajuda diagnóstica da causa. Solicitar transferência do paciente para leito de UTI e evita-se hipertermia, fator de aumento do metabolismo e edema cerebrais, tendo como base uma temperatura entre 32c<sup>0</sup> e 36c<sup>0</sup> nas primeiras 24 horas do pós-PCR<sup>12,13</sup>.

Um destaque nas diretrizes de 2020 da AHA foi à atualização de todos os algoritmos, para refletir a ciência mais recente e fez várias alterações importantes para melhorar o treinamento e suporte desempenho.

Figura 01: Algoritmo de PCR para adultos.



Fonte: American Heart Association.<sup>13</sup>

A decisão de cessar os esforços de RCP cabe ao médico responsável pelo tratamento no hospital, pois a chance de alta hospitalar com vida e sem sequelas

neuroológicas diminui à medida que aumenta o tempo até da RCP. O médico baseia sua decisão em muitos fatores, incluindo o tempo até a RCP, o tempo até a desfibrilação, a presença de comorbidades, as condições pré-PCR e o ritmo ao inicial da parada. Nenhum desses fatores, isolados ou conjuntamente, e claramente preditivos da evolução<sup>13,14,15</sup>.

Poucos critérios podem predizer com precisão a inutilidade da RCP, assim a luz dessa incerteza, todos os pacientes com PCR devem receber esforços RCP a menos que:

- Tenham uma ordem NTR (Não Tentar a Ressuscitação), segundo resolução do CFM 1.805/06
- Tenham sinais de morte irreversível (p. ex., rigidez cadavérica, decapitação, decomposição ou lividez constante).
- Não se possa esperar qualquer benefício fisiológico, pois as funções vitais estão deterioradas, apesar da terapia máxima (p. ex., choque cardiogênico ou séptico progressivo)<sup>16</sup>.

O início da RCP é uma decisão que deve ser tomada rapidamente por médicos em situação de emergência e, infelizmente, na maioria das vezes é baseada em quantidade insuficiente de informações disponíveis<sup>17</sup>.

## CONCLUSÕES

Dentro do contexto em questão pude perceber que de acordo com os autores supracitados que o médico e sua equipe devem estar qualificados para o emprego do ACLS, pois isso é de sumo importância dentro do atendimento a uma PCR no âmbito hospitalar, onde coordenando e orientando toda a equipe atuante na emergência, tendo como atribuições o processo decisório que passa pelo reconhecimento do problema, coleta das informações, avaliação das alternativas, seleção e escolha das alternativas e execução das ações.

Mesmo a PCR sendo uma situação crítica que não demanda tempo, muitas vezes para coleta de informações mais precisas, o médico precisa ser conhecedor também de todo o seus direitos e deveres quanto a tomada de decisão em iniciar a RCP em um paciente.

Visa também um bom relacionamento interpessoal com a equipe, com ações de treinamento, a fim de promover capacitação, sincronismo, equilíbrio emocional, distribuição correta das funções e efetividade das ações.

Espero que este estudo sirva de subsídio para outros estudos na área, no intuito de potencializar a qualificação do profissional médico, a fim de promover com sucesso cada vez mais o atendimento ao paciente em parada cardiorrespiratória e respeitar o direito de cada um nesse momento crítico em que há uma demanda de uma rápida atuação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara. 2009; 384-385.
2. Bernoche C, Timerman S, Polastri TF, Giannetti NS, Siqueira AWS, Piscopo A. Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3), 449-663.
3. Wazlawick RS. Metodologia de pesquisa para ciência da computação. Vol. 2. Elsevier. 2009.
4. Moresi E. Metodologia da pesquisa. Brasília: Universidade Católica de Brasília. 2003; 108(24), 5.
5. Cuellar Erazo GA, Pires MTB. Manual de Urgências em Pronto Socorro. 2006; 525-525.
6. Silva DWR, Sena JDN, dos Santos Moraes MH, de Maria RC, Pedrosa ADO, Corrêa AA, Adriano LGDO. Conhecimento teórico da enfermagem sobre parada cardiorrespiratória e ressuscitação cardiopulmonar. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2020; 12(6), 2890-2890.
7. Guimarães HP, Lopes RD, Flato UAPF, Soares-Feitosa Filho G. Ressuscitação cardiopulmonar: uma abordagem prática. Rev. Soc. Bras. Clín. Méd. 2008; 94-104.
8. Yamashita MAA, Guerra MRA, Simões RO. Ressuscitação cardiorrespiratória cerebral. Knobel E, co-autores Laselva CR, Júnior DFM. Terapia intensiva: Enfermagem. São Paulo: Editora Atheneu. 2006; 275-295.
9. Pires MTB, Rezende NA, Ferreira CMMP. Reanimação cardiopulmonar. 2006; 8.
10. Vanheusden LM, Santoro DC, Szpilman D, Batista CDO, Correia LF, Cruz Filho FE. Conceito fase-dependente na ressuscitação cardiopulmonar. Revista SOCERJ. 2007; 20(1), 60-4.
11. Azevedo LCPD, Taniguchi LU, Ladeira JP, Martins HS, Velasco IT. Medicina Intensiva: abordagem prática. 2018.
12. Diretrizes da American Heart Association para ressuscitação cardiopulmonar e atendimento cardiovascular de emergência de 2020. Circulação. 2020; 142(2), 366 – 468.
13. American Heart Association. Destaques das diretrizes de RCP e ACE de 2020 da American Heart Association. da versão português Hélio Penna Guimarães. Projeto de Destaques das Diretrizes da AHA. 2020.
14. Aehlert B. ACLS: Advanced cardiac life support: emergências em

cardiologia. 2007.

15. Martins Filho E, Cerqueira Filho D, Alves GR, Costa LMA, Wú SN. Síndrome pós-parada cardíaca fisiopatologia e manejo terapêutico. In Síndrome pós-parada cardíaca fisiopatologia e manejo terapêutico. 2010; 86-87.
16. Lima ÁRP, Mota GS. Ortotanásia: Uma análise diante da resolução nº 1.805/06 do Conselho Federal de Medicina. Praxis Jurídica. 2017; 1(1), 66-73.
17. Rubulotta F, Rubulotta G. Ressuscitação cardiopulmonar e ética. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2013; 25(4), 265.

# REEMERGÊNCIA DO SARAMPO NO BRASIL

## REEMERGENCE OF MEASLES IN BRAZIL

*Lais M. Fajim<sup>1</sup>; Alexandre P. Costa<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.  
lais.fajin@gmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** O sarampo é considerado uma das doenças infecciosas mais contagiosas do mundo, podendo atingir todos os grupos etários apesar de apresentar maior risco na população menor que 5 anos em entre 15 a 29 anos. É uma das principais causas de óbito que pode ser evitada através da vacinação. Em 2016, o Brasil recebeu pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o certificado de eliminação da circulação do vírus do sarampo, declarando a região das Américas livre da doença. Porém a partir de 2017 novos casos foram notificados desencadeando um novo surto de sarampo no país, tendo como algumas justificativas a queda no número de doses aplicadas da vacina contra sarampo e movimentos migratórios de estrangeiros com indivíduos suscetíveis a doença. **Objetivos:** Realizar um levantamento da cobertura vacinal e das internações provocadas pelo sarampo do período de 2014 a 2020 no Brasil. **Métodos:** A tipologia do presente artigo é uma meta-análise dos dados utilizando a plataforma TABNET do DATASUS disponibilizada pelo Ministério da Saúde e uma busca nas bases de dados PUBMED, MEDLINE, Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Boletins Epidemiológicos. **Resultados:** Foi observado um aumento no número de internações por sarampo a partir de 2017 que coincidiu com a diminuição no número de doses aplicadas da vacina contra o sarampo a partir de 2016. **Conclusões:** Fica evidente a importância da vacinação para controlar a circulação do vírus do sarampo além de uma vigilância epidemiológica sensível e oportuna com capacidade de detectar e controlar os casos da doença.

**Descritores:** “Sarampo”; “Vacinação em massa”; “Esquemas de Imunização”; “Programas de Imunização”; “Cobertura Vacinal e Vacina contra Sarampo-Caxumba-Rubéola”

### ABSTRACT:

**Introduction:** Measles is considered one of the most contagious infectious diseases in the world, affecting all age groups, despite being at higher risk in the

population under 5 years of age between 15 and 29 years. It is one of the main causes of death that can be avoided through vaccination. In 2016, Brazil awarded the measles virus clearance certificate by the Pan-American Health Organization (OPAS), declaring the region of the Americas free of the disease. However, as of 2017, new cases were reported, triggering a new measles outbreak in the country, with some justifications being the drop in the number of doses of measles vaccine applied and the migratory movements of foreigners susceptible to the disease. **Objectives:** to carry out a survey of vaccination coverage and measles cases hospitalization from 2014 to 2020 in Brazil. **Methods:** The typology of this article is a meta-analysis of data using a TABNET platform from DATASUS provided by the Ministry of Health and a search in the databases PUBMED, MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Epidemiological Bulletins. **Results:** An increase in the number of measles hospitalizations were observed from 2017, which coincided with a decrease in the number of doses of measles vaccine administered from 2016. **Conclusions:** The importance of vaccination to control the circulation of the virus is evident of measles in addition to sensitive and timely epidemiological surveillance capable of detecting and controlling diseases cases.

**Keywords:** *“Measles”; “Mass vaccination”; “Immunization Schemes”; “Immunization Programs”; “Vaccine Coverage and Measles-Mumps-Rubeola Vaccine”*

## INTRODUÇÃO

As ações de vigilância epidemiológicas fazem parte do conjunto de atividades com a função de controlar a ocorrência de agravos nas coletividades humanas, sendo um dos principais objetivos, evitar que casos de uma doença infecciosa transmissível aumente. Para o ideal controle dessa disseminação é de suma importância o registro do caso conhecido e seu acompanhamento de perto.<sup>1</sup> O sarampo é uma doença viral aguda, altamente contagiosa, no qual é necessária sua notificação imediatamente, em até 24 horas, para a Secretaria Estadual de Saúde, de todos os casos suspeitos a fim de manter corretamente uma vigilância epidemiológica sensível, ativa e oportuna.<sup>2</sup>

O sarampo foi descrito no século X, por Rhazes que era em médico e filósofo persa, mas acredita-se que antes mesmo a doença já estava estabelecida na população. O vírus foi introduzido nas Américas no século XVI logo após explorações dos europeus no Novo Mundo, e a presença do sarampo acarretou em milhares de mortes.<sup>3</sup> Em 1963 foi disponível a vacina contra o sarampo, e sua notificação se tornou obrigatória em 1968. Antes do estabelecimento da vacinação para as populações em massa, ocorreram



diversas epidemias da doença, acarretando em cerca de 2,6 milhões de óbitos por ano. No Brasil, entre os anos de 1960 a 1970 o sarampo era a principal causa de óbito em crianças de um a quatro anos de idade.<sup>4,5</sup>

A etiologia do sarampo é um vírus classificado na ordem *Mononegavirales*, família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae*, gênero *Morbillivirus*. Este possui oito classes, de A-H, sendo subdividas em 24 génotipos.<sup>6,7</sup> É um vírus com fita simples RNA não segmentado de polaridade negativa, protegido por capsídeo helicoidal, envelopado e que possui como seu único reservatório o homem. Sua forma de transmissão é direta através de secreções nasofaríngeas que são liberadas quando, o paciente infectado pelo vírus, espirra, tosse e fala. Raramente por forma de aerossol e contato com objetos ou superfícies contaminadas. O período de incubação do vírus é em média de 10 dias, variando entre 7 a 18 dias, sendo sua transmissão iniciada de 4 a 6 dias antes do aparecimento do exantema durando até 4 dias após o aparecimento do mesmo.<sup>2</sup>

A fase prodrômica inicia após 8 a 12 dias do início da infecção e é caracterizada pela presença de febre, anorexia, coriza tosse e conjuntivite com edema de pálpebra e fotofobia. Os sintomas respiratórios e a febre vão se intensificando atingindo um pico no 3º dia do seu aparecimento.<sup>3</sup> As manchas de Koplik, são enantemas patognomônicos que surgem na mucosa oral e são caracterizadas por bordas avermelhadas irregulares com centro esbranquiçado. Essas manchas aparecem de 24 a 72 horas antes do exantema de erupção maculopapular do sarampo, que por sua vez surgem de 3 a 4 dias após o início da fase prodrômica.<sup>8</sup> O exantema tem sua primeira manifestação atrás das orelhas e nuca e progride para face, pescoço, tronco e extremidades sem acometer as solas dos pés e palmas das mãos e seu desaparecimento gera uma descamação furfurácea.<sup>3</sup>

O sarampo pode manifestar complicações que atingem principalmente o ouvido médio, trato respiratório, sistema nervoso central, olhos e peles. Dentre as complicações mais comuns estão a otite média, laringite, laringotraqueobronquite, pneumonia, desidratação, encefalite aguda, reativação de tuberculose latente ou o agravamento de uma tuberculose já em atividade.<sup>8</sup> Durante a gravidez, caso a gestante seja infectada pelo vírus do sarampo, provoca consequências graves podendo gerar crianças prematuras ou até mesmo aborto, possuindo uma maior morbimortalidade durante o terceiro trimestre. Quando se trata de um paciente imunocomprometido, a infecção pode

ser grave sendo a manifestação mais frequente nesses pacientes, a pneumonia de células gigantes, que apresenta elevada mortalidade.<sup>3</sup>

Um dos principais métodos de prevenção para o sarampo é a vacinação, que se encontra disponível em todas as unidades de saúde no Brasil. Devido ao fato do vírus do sarampo ser antigenicamente monotípico, apesar deste possuir seus 24 genótipos, a mesma vacina derivada de um genótipo isolado, continua eficaz até hoje. A tríplice viral que previne contra sarampo, caxumba e rubéola deve ser aplicada nas crianças com 12 meses de idade, e a segunda dose que é associada a prevenção contra varicela, se tornando a tetra viral é aplicada aos 15 meses.<sup>9</sup> No Brasil em 1986 foram notificados 129.942 casos de sarampo onde foi necessárias ações com objetivo de extinguir a doença. Em 1973 o Programa Nacional de Imunizações- PNI foi criado e a Campanha Nacional de Vacinação em maio de 1992 gerou impactos favoráveis imediatos com a diminuição de 42,934 casos de sarampo em 1991 para 7.934 casos em 1992.<sup>10,11</sup>

Entre 2013 e 2015 ocorreram surtos nos estados de Pernambuco, São Paulo, Roraima e Ceará, porém com a aplicação de medidas de controle efetiva, fez com que o país recebesse da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em 2016, o certificado de eliminação da circulação do vírus, concedendo o título de região das Américas livre da doença.<sup>2</sup> Em 2017 a Venezuela viveu um surto de sarampo, e devido a sua situação econômica e sociopolítica ocorreu um movimento migratório ao Brasil, que conseqüentemente trouxe novos casos de sarampo. Em 2018 em Roraima foi notificado o primeiro caso suspeito e em seguida mais casos começaram a ser confirmados.<sup>7</sup> De acordo com o Ministério da Saúde em 2019 foram confirmados 18.203 casos de sarampo no Brasil, demonstrando a reemergência da doença no país e a população entre 20 a 29 anos foi a faixa etária mais acometida. Além da imigração dos Venezuelanos movimentos antivacina também são responsáveis por novos casos do sarampo. Esses movimentos ganharam notoriedade em 2016, devido ao número de informações falsas em mídias sociais, tornando-se problema de saúde pública.<sup>12</sup>

## **OBJETIVOS**

O presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento da cobertura vacinal e dos casos de internação de sarampo do período de 2014 a 2020 no Brasil, demonstrando a importância de um programa de imunização eficiente como forma de prevenção a doenças infecciosas altamente contagiosas, como o sarampo, além de compreender os motivos reais da reemergência da doença no país.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A tipologia do presente artigo é uma meta-análise dos dados utilizando a plataforma TABNET do DATASUS<sup>13</sup> disponibilizada pelo Ministério da Saúde, a respeito da cobertura vacinal do sarampo de 2014 a 2020 e utilizando o mesmo intervalo de tempo para obtenção do número de internações para avaliar ao longo do período a evolução da doença. Para a coleta de informações, o portal do DATASUS foi acessado, na área que aborda o perfil epidemiológico e morbidade das doenças no Brasil, por unidade de federação e região, a partir de 2014. Foram selecionadas as regiões Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Os dados foram analisados no período de janeiro de 2014 até dezembro de 2020. As etapas de busca de dados estão descritas nas figuras 1 e 2.

Além disso, para a coleta de informações técnicas e científicas foi feita uma busca nas bases de dados PUBMED, MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Boletins Epidemiológicos, sendo utilizado descritores definidos pelos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS: “Sarampo”; “Vacinação em massa”; “Esquemas de Imunização”; “Programas de Imunização”; “Cobertura Vacinal e Vacina contra Sarampo-Caxumba-Rubéola”.

**Figura 1:** Fluxograma de acesso aos dados do DATASUS, referente ao número de internações por sarampo no Brasil, no período de 2014 a 2020.

Passo 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acessar DATASUS pelo site: <a href="http://www2.datasus.gov.br">http://www2.datasus.gov.br</a></li> <li>• Informações de Saúde (TABNET)</li> </ul>
Passo 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acessar Epidemiologias e Morbidades</li> <li>• Morbidade hospitalar do SUS (SIH/SUS)</li> </ul>
Passo 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dados Consolidados AIH (RD), por local de internação, a partir de 2008</li> <li>• Abrangência Geográfica: Selecionar Brasil por Região e Unidade da Federação</li> </ul>
Passo 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linha: Região</li> <li>• Coluna: Ano de processamento</li> <li>• Conteúdo: Internações</li> </ul>
Passo 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Período: Janeiro de 2014 até dezembro de 2020</li> <li>• Lista Morb CID-10: Sarampo</li> </ul>

**Fonte:** Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>13</sup>

**Figura 2:** Fluxograma de acesso aos dados do Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS) referente à imunização do Sarampo no período de 2014 a 2020 no Brasil.

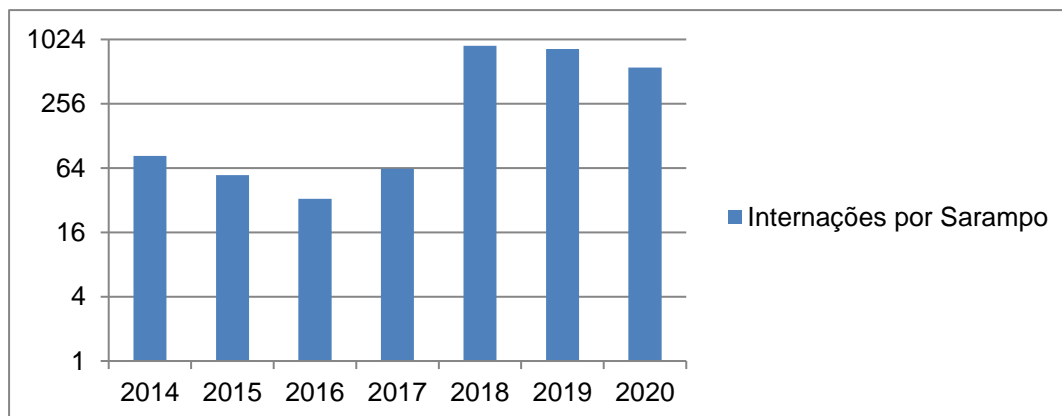
Passo 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acessar DATASUS pelo site: <a href="http://www2.datasus.gov.br">http://www2.datasus.gov.br</a></li> <li>• Informações de Saúde (TABNET)</li> </ul>
Passo 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acessar : Assistência à Saúde</li> <li>• Imunizações desde 1994</li> </ul>
Passo 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doses aplicadas</li> </ul>
Passo 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linha: Região</li> <li>• Coluna: Ano de processamento</li> <li>• Conteúdo: Doses</li> </ul>
Passo 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Período: 2014 à 2020</li> <li>• Imunobiológico: Sarampo</li> </ul>

**Fonte:** Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>13</sup>

## RESULTADOS

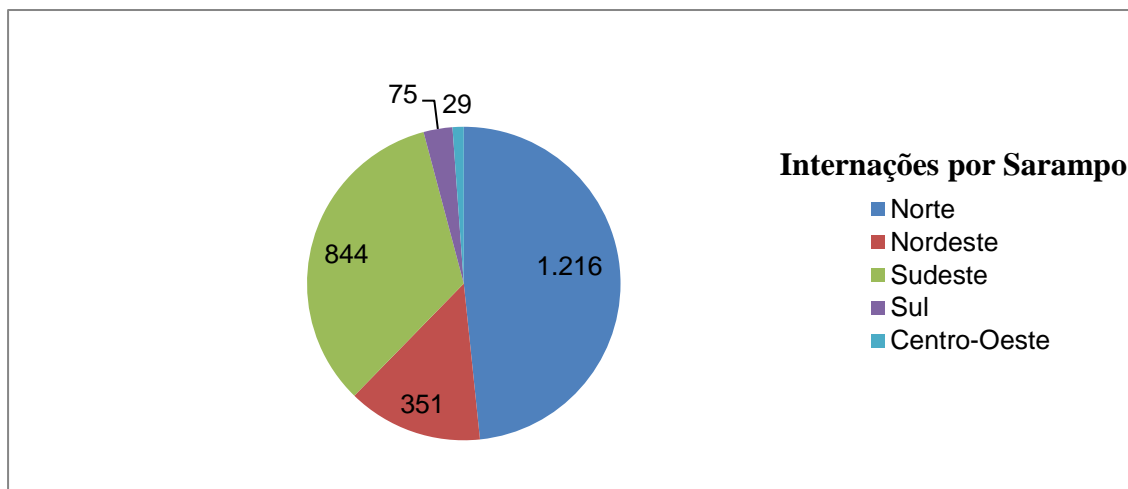
A partir dos dados coletados no Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS), foram notificadas um total de 2.515 internações por Sarampo no Brasil durante o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2020. Desse total 1.216 foram na região Norte, 351 no Nordeste, 844 no Sudeste, 75 no Sul e 29 no Centro-Oeste. O ano com maior número de internações foi em 2018 com 891 internados seguido de 2019 com 833, 2020 com 557, 2014 com 83, 2017 com 63, 2015 com 55 e o menor número foi em 2016 com apenas 33 internações por sarampo (**figuras 3 e 4**).

**Figura 3:** Número de internações por Sarampo, por ano, no período de 2014 a 2020 no Brasil.



**Fonte:** Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>13</sup>

**Figura 4:** Número de internações por Sarampo, por região, no período de 2014 a 2020 no Brasil.<sup>13</sup>



**Fonte:** Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>13</sup>

Em relação à imunização para o sarampo, durante o período estudado, foram aplicadas um total de 9.286.352 doses da vacina no Brasil. Desse total 1.472.253 foram no Norte, 1.797.675 no Nordeste, 2.587.204 no Sudeste, 2.117.519 no Sul e 1.311.701 no Centro-Oeste. O ano que apresentou o maior número de doses aplicadas foi em 2014 com 2.352.606 logo em seguida 2015 com 2.016.396, 2017 com 1.73.499, 2018 com 1.097.523, 2019 com 1.097.493, 2016 com 929.695 e o ano com a menor aplicação das doses da vacina contra sarampo foi em 2020 com apenas 619.140 doses. A número de doses aplicadas, por ano e região estão descritas nas tabelas 1 e 2 respectivamente. A comparação entre o número de internações e a quantidade de doses aplicadas por ano está exemplificada na figura 5.

**Tabela 1:** Número de doses aplicadas da vacina contra sarampo, por ano.

<b>Ano</b>	<b>Doses Aplicadas</b>
<b>2014</b>	2.352.606
<b>2015</b>	2.106.396
<b>2016</b>	929.695
<b>2017</b>	1.173.499
<b>2018</b>	1.097.523
<b>2019</b>	1.097.493
<b>2020</b>	619.140
<b>Total</b>	<b>9.286.352</b>

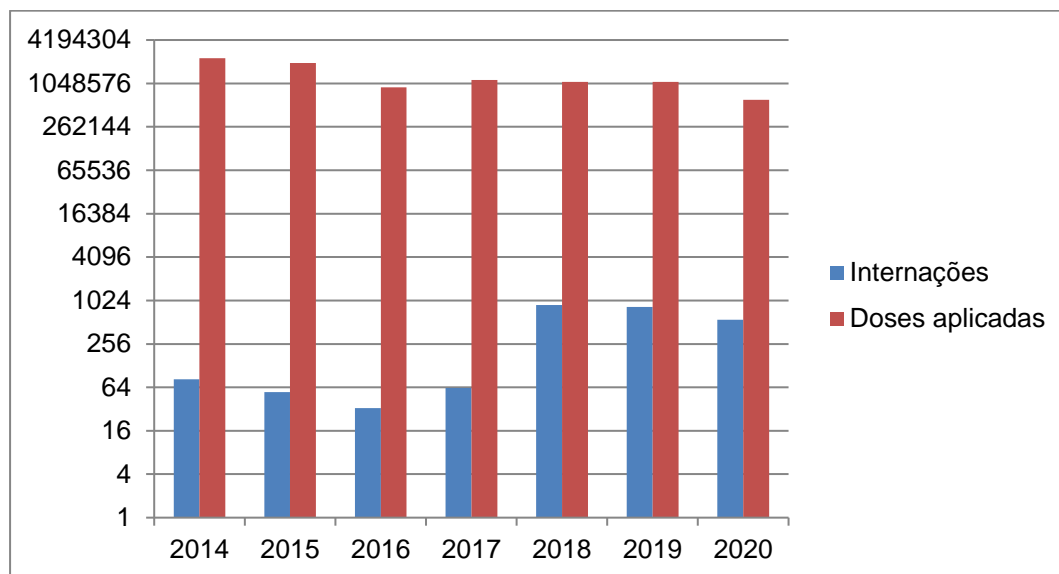
Fonte: Departamento de Informática do SUS de Informação e (DATASUS).<sup>13</sup>

**Tabela 2:** Número de doses aplicadas da vacina contra sarampo, por região, no período de 2014 à 2020 no Brasil.

<b>Região</b>	<b>Doses Aplicadas</b>
<b>Norte</b>	1.472.253
<b>Nordeste</b>	1.797.675
<b>Sudeste</b>	2.587.204
<b>Sul</b>	2.117.519
<b>Centro Oeste</b>	1.311.701

Fonte: Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>13</sup>

**Figura 5:** Número de internações por sarampo e doses aplicadas da vacina contra sarampo, por ano, durante o período de 2014 à 2020 no Brasil.



Fonte: Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>13</sup>

## DISCUSSÃO

O sarampo é uma das doenças infecciosas mais contagiosas do mundo, atingindo todos os grupos etários, principalmente entre menores de 5 anos e entre 15 a 29 anos de idade e é considerada uma das principais causas de morte que podem ser evitáveis por vacina entre crianças.<sup>14</sup> Um caso suspeito de sarampo pode ser definido como uma pessoa que apresenta febre aguda com erupção cutânea maculopapular e mais um dos sintomas como tosse, coriza ou conjuntivite. Um caso confirmado em laboratório é definido quando o paciente apresenta um ou mais resultados laboratoriais positivos como IgM específico para sarampo, aumento de 4 vezes no título de IgG em amostras de soro pareadas, resultado positivo do RT-PCR ou o isolamento do vírus.<sup>15</sup>

Apesar de ter sido considerado por anos uma doença endêmica em diversas partes do mundo, no Brasil a transmissão autóctone foi interrompida em 2000.<sup>16</sup> Um estudo demonstrou que durante o período entre 2000 a 2016 as incidências anuais dos casos notificados de sarampo reduziram globalmente em torno de 84% sendo em 2000 com 853.479 casos para 132.490 em 2016. Porém a partir de 2016 o número de casos de sarampo aumentou de 132.490 para 869.770 em 2019 e sua mortalidade aumentou em 50% mundialmente desde 2016. Em todas as regiões da Organização Mundial da Saúde a principal justificativa para esse aumento foi a falha na vacinação que acarretou lacunas de imunidade em grupos de jovens e em alguns grupos de idade mais avançadas.<sup>17</sup>

De acordo com o presente estudo, foi possível observar um aumento significativo



do número de pacientes internados por sarampo pelo SUS a partir de 2017. Em 2014 apenas 83 pacientes foram internados por sarampo, em 2015 apenas 55, 2016 foram 33 e começou a ter um discreto aumento em 2017 com 63 pacientes e posteriormente houve um significativo aumento para 891 internados em 2018 e apresentou uma queda nos anos seguintes com 833 em 2019 e 557 em 2020.

Fazendo uma análise na vacinação contra o sarampo realizada no Brasil durante esse período, podemos observar uma grande queda no número de doses aplicadas a partir de 2016. Em 2014 foram aplicadas um total de 2.352.606 doses, em 2015 foram 2.016.396, em 2016 foram 929.695, em 2017 foram 1.173, em 2018 foram 1.097.523, em 2019 1.097.493 e houve novamente uma queda no número de doses aplicadas em 2020 com apenas 619.140. Essa queda do número de doses aplicadas em 2020 se deve a pandemia atual que estamos vivenciando do CoVID-19 onde a população se manteve em casa e muitas pessoas não foram se vacinar. Apesar do número de doses, como a população se manteve em isolamento, a disseminação do sarampo foi menor não tendo um significativo aumento de casos em 2020.

É possível observar a relação direta entre a queda do número de doses aplicadas da vacina contra o sarampo e o aumento no número de pacientes internados, demonstrando a grande importância da vacinação. De acordo com o boletim epidemiológico da secretaria de vigilância em saúde, no Brasil entre as semanas epidemiológicas 45 de 2020 até 3 de 2021 foram notificados 419 casos suspeitos de sarampo, 61 destes foram confirmados, 99 descartados e 259 permaneceram em investigação e nenhum óbito foi notificado. Para diminuir o risco da ocorrência de casos graves e óbitos por sarampo, o Ministério da Saúde em agosto de 2019 adotou a estratégia da dose zero da vacina tríplice viral para as crianças de 6 a 11 meses. A partir de 23 de novembro de 2020 a dose zero foi mantida apenas para os estados que continuaram com a circulação do vírus.<sup>18</sup>

Outra justificativa para o aumento no número de casos de sarampo no Brasil nos últimos anos foi o intenso movimento migratório contribuindo para a propagação do vírus. Um estudo demonstrou que entre 2013 a 2014 foram notificados 681 casos de sarampo no Ceará sendo identificado o genótipo viral D8 que era o mesmo circulante na Europa naquele período. A Venezuela enfrentou um surto desde 2017 de sarampo e com o movimento migratório dos venezuelanos para o Brasil, trouxeram novamente a circulação do vírus, neste estudo, em Roraima foram confirmados 216 casos, sendo 142

venezuelanos, 72 brasileiros e 2 de outras nacionalidades, apresentando todos o mesmo genótipo circulante da Venezuela, o D8.<sup>18</sup>

## CONCLUSÃO

O sarampo é uma doença infecciosa, viral, altamente contagiosa que durante muitos anos se tornou uma das principais causas de óbito em crianças, principalmente nas menores de 5 anos de idade. Com o presente estudo, foi possível observar uma grande importância na eficácia da cobertura vacinal contra o sarampo para a manutenção do controle da circulação deste vírus. A diminuição no número de doses aplicadas e o movimento migratório de estrangeiros para o Brasil foram as principais justificativas para o novo surto de sarampo e consecutivamente de internações provocadas pela doença, após anos com controle dos casos. Desta forma é evidente a importância da atuação de uma vigilância epidemiológica sensível e oportuna para a detecção dos casos de sarampo, controlando sua disseminação, além de um programa de vacinação eficaz para a população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krause AEN, Mesquita EBS, Oliveira LMN de, Britto MHRM. Epidemiological evaluation of measles in Brazil in 2019. RSD [Internet]. 2020Dec.3 [cited 2021Jun.23]; 9(11):e75291110352. Available from:<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10352>
2. Carvalho AL, Dorabela A, Andrade GA, Diniz LMO, Romanelli RMC. Sarampo: Atualizações e Reemergência. Rev Med Minas Gerais. 2019; 29(13):80-5.
3. Santos NSO, Romanos MTV, Wigg MD. Virologia Humana. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
4. Souza LG, Pereira MC. Evolução do Surto de Sarampo no Brasil e as Ações de Combate e de Prevenção Praticadas. Revista JRG de Estudos Acadêmicos.2020; 3(6):230-247.
5. Gurjão MC, Lima K. Trajetória do Ressurgimento do Sarampo na Região Nordeste do Brasil: Uma Revisão de Literatura. Brazilian Journal of Health Review. 2021; 4(1):1069-1085.
6. Moraes MM, Sagica Fernanda ES, Jesus MI, Medeiros RLF, Silva Dorotea FL, Matos HJ et al . Estudo soropidemiológico do sarampo em populações residentes na Região Metropolitana de Belém, estado do Pará, Brasil, 2016 a 2018. Rev Pan-Amaz Saude [Internet]. 2020 [citado 2021 Jun 06] ; 11: e202000378. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.5123/s2176-6223202000378>.
7. Xavier AR, Rodrigues TS, Santos LS, Lacerda GS, Kanaan S. Clinical, laboratorial diagnosis and prophylaxis of measles in Brazil. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2019; 55(4):390-401.

8. Sousa PA, Dias BCA, Giraldo B, de Genova PJ, Souza NSHA, Melo CER, Queiroz FGM. Morbidade do sarampo no período de 2010-2020 no estado de São Paulo: relação entre a baixa cobertura vacinal e reemergência. *Brazilian Journal of Development*.2021; 7(2): 20235-20253.
9. Vasconcelos LA, Borges EL, Souza DN, Santos JNG, Vaz HJ. Cobertura Vacinal do Sarampo e Sua Associação Com os Casos Novos da Doença no Estado do Pará, Brasil. *Revista de Saúde Coletiva da UEFS*.2019; 11(1):5609.
10. Domingues CMAS. Pereira MCCQ, Santos ED, Siqueira MM, Ganter B. A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. *Inf. Epidemiol. Sus* [Internet]. 1997 Mar [citado 2021 Jun 06] ; 6( 1 ): 7-19. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16731997000100002>.
11. Faversani MCSS, Kupek EW, Maria HB. Perfil epidemiológico do sarampo no Estado de Santa Catarina, Brasil, de 1996 a 2000. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2005, v. 21, n. 2 [Acessado 23 Junho 2021] , pp. 535-544. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000200020>
12. Rodrigues BLP, de Souza LR, Soares NM dos S, da Silva K de NS, Celestino Júnior AF. Atualizações sobre a imunização contra o sarampo no Brasil: uma revisão sistemática. *REAS* [Internet]. Ago 2020 [citado em 6 jun. 2021];(55):e3919. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/3919>
13. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (Tabnet) – Procedimentos Hospitalares do SUS. [Acesso em: 20 jun 2021]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>
14. Mello JN, Haddad DAR, Câmara GNPD, Carvalho MS, Abrahão NM, Procaci VR. Panorama atual do sarampo no mundo: Risco de surtos nos grandes eventos no Brasil. *J. Bras. Med.* 2014; 102(1): 33-40.
15. Eom H, Park Y, Kim J, Yang JS, Kang H, Kim K, Hong JI. Occurrence of measles in a country with elimination status: Amplifying measles infection in hospitalized children due to imported virus. *PLoS One*. [Internet] 2018. [Citado em 23 jun 2021] 13(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188957>
16. Jesus HS, Nascimento GL, Rosa FM, Santos DA. Investigação de surto de sarampo no Estado do Pará na era da eliminação da doença no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2015 [citado em 22 Junho 2021];31(10):2241-2246. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00017515>.
17. Patel MK, Goodson JL, Alexander JP Jr., et al. Progresso Rumo à Eliminação Regional do Sarampo - Mundial, 2000–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . [Internet] 2020; [Citado em 22 Jun 2021] 69: 1700-1705. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6945a6icone>
18. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde- Ministério da Saúde. Volume 52; 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/15/boletim\\_epidemiologico\\_svs\\_8.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/15/boletim_epidemiologico_svs_8.pdf)
19. Branco VGC, Morgado FEF. O surto de sarampo e a situação vacinal no

Brasil. Revista de medicina de família e saúde mental.2019; 1(1):74-88.

# RUPTURA DO TENDÃO DO CALCÂNEO

## ACUTE ACHILLES' TENDON RUPTURE: SURGICAL AND CONSERVATIVE TREATMENT

*Pedro R. Toth<sup>1</sup>; Thiago B. Guimarães<sup>2</sup>*

1Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO  
2Médico Ortopedista do Hospital das Clínicas de Teresópolis – HCTCO

### RESUMO

**Introdução:** O número de casos de ruptura do tendão do Calcâneo vem se elevando nas últimas décadas, muito por conta do crescente índice de obesidade e praticantes de esportes, além do aumento da idade média populacional. Existe uma controvérsia na literatura sobre qual o tratamento ideal para as vítimas de ruptura aguda do tendão do Calcâneo. **Objetivos:** Comparar a efetividade clínica dos manejos cirúrgico e conservador no tratamento da ruptura do tendão do calcâneo e identificar qual a melhor abordagem para tratar indivíduos com ruptura do tendão do calcâneo. **Métodos:** O estudo consiste em uma revisão literária de revisões sistemáticas e meta-análises dos últimos 5 anos, retiradas das bases de dados do Pubmed, BVS, Cochrane e Scielo. Para a pesquisa, foram utilizados os descritores: “*Achilles Tendon rupture*”; “*conservative*”; “*surgery*”. **Resultados:** As evidências apresentadas pelas meta-análises demonstram uma maior taxa de re-ruptura no tratamento conservador, porém uma maior incidência de outras complicações no tratamento cirúrgico. **Conclusão:** Enquanto o manejo cirúrgico garante um menor risco de re-ruptura, o tratamento conservador garante um menor risco de outras complicações, contudo ambas as condutas promovem resultados funcionais equivalentes. Logo, foi observado a ausência de tratamento ideal, que possa ser empregado para todos os casos de ruptura do tendão do calcâneo, sendo uma questão que deve ser avaliada individualmente, de acordo com o tipo de paciente.

**Descritores:** Ruptura do Tendão do Calcâneo; conservador; cirurgia.

### ABSTRACT

**Background:** The number of cases of Achilles' tendon rupture has been increasing in recent decades, largely due to the growing rate of obesity and sports, in addition to the increase in the average population age. There is controversy in the literature about the ideal treatment for acute Achilles' tendon rupture. **Aims:** Compare the outcomes of surgical and conservative management in the treatment of Achilles' tendon and identify the best way to treat each patient individually. **Methods:** The study consists

of a literature review of systematic reviews and meta-analyses of the last 5 years, taken from the Pubmed, BVS, Cochrane and Scielo databases. For the research, the following descriptors were used: "Achilles tendon rupture"; "conservative"; "surgery". **Results:** The evidence presented by the meta-analyses demonstrates a higher rate of re-rupture in conservative treatment, but a higher incidence of other complications in surgical treatment. **Conclusions:** While surgical management guarantees lower risk of re-rupture, conservative treatment guarantees lower risk of other complications, however both approaches promote equivalent functional results. Therefore, the absence of an ideal treatment that could be used for all cases of Achilles' tendon rupture was observed, being a question that must be evaluated individually, according to the type of patient.

**Keywords:** *Achilles Tendon rupture; conservative; surgery.*

## INTRODUÇÃO

Formado pela porção tendinosa dos músculos do gastrocnêmio e sóleo, o Tendão do Calcâneo, ou tendão de Aquiles, é o maior, mais forte e resistente tendão do corpo humano. Porém, mesmo com estas características, ele é, epidemiologicamente, um dos tendões mais lesionados. As rupturas do Tendão do Calcâneo ocorrem principalmente em homens de meia idade durante a prática atividade física, especialmente naqueles que não se exercitam regularmente.<sup>1,2</sup> O número de casos de ruptura deste tendão vem se elevando nas últimas décadas, muito por conta do crescente índice de obesidade e praticantes de esportes, além do aumento da idade média populacional.<sup>3</sup> Evidências sugerem, múltiplos fatores de risco associados, como degeneração tendínea, uso de corticoesteróides, uso de fluorquinolona, baixo nível de vascularização e ruptura prévia do Tendão de Aquiles contralateral.<sup>4</sup>

Na fase aguda da ruptura do Tendão do Calcâneo, o paciente se queixa de uma dor súbita e intensa, assim como flexão plantar enfraquecida ou incapacitada. Ao exame físico, observa-se sinal de Thompson positivo para lesão e *gap* palpável em região proximal do calcâneo.<sup>2,5</sup> Para informações adicionais que possam auxiliar no diagnóstico, pode-se lançar mão de exames de imagem como a ultrassonografia e, em casos especiais, a Ressonância Magnética.<sup>3,5,6</sup> Devem ser realizadas radiografias de tornozelo de forma rotineira, a fim de descartar a possibilidade de fraturas de tornozelo ou da tuberosidade posterior do calcâneo associada, que definiriam mudanças no planejamento.<sup>5</sup> Dentre as opções de tratamento estão o manejo conservador, que consiste no uso de órtese ou imobilização gessada do membro, e o manejo cirúrgico,

que pode ser aberto ou percutâneo.<sup>7,8</sup> Ambos buscam a recuperação da integridade do tendão e retorno de sua funcionalidade original.<sup>6</sup>

No geral, há um consenso quanto a escolha da conduta, no qual destina-se o manejo cirúrgico para pacientes jovens, atletas e com maior demanda muscular, enquanto a o manejo conservador é optado para pacientes idosos ou com comorbidades que levariam à um pior prognóstico de cura.<sup>9,10</sup> Entretanto, existe uma controvérsia na literatura sobre qual o tratamento ideal para as vítimas de ruptura aguda do Tendão do Calcâneo,<sup>3,4,7,11,12</sup> tendo em vista que os dois métodos possuem prós e contras.<sup>10</sup> Contudo, evidências recentes demonstram que ambos tem apresentado resultados similares, tanto na funcionalidade quanto no índice de re-rupturas.<sup>6,11,13</sup> Estudos anteriores sugerem que o tratamento cirúrgico reduz significativamente o risco de re-ruptura comparado ao tratamento não cirúrgico, porém também está associado com um maior risco de outras complicações como infecção, lesão de nervo sural.<sup>12,14,15,16,17</sup>

A hipótese deste estudo foi que o tratamento cirúrgico reduz substancialmente a chance de re-ruptura, garante um melhor retorno funcional, porém apresenta um maior índice de complicações que o tratamento conservador.

Justificou-se a realização deste trabalho, a importância de conhecer detalhadamente o manejo e os tratamentos da ruptura do Tendão do Calcâneo, tendo em vista o número crescente de casos desta lesão ortopédica nos últimos anos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário:**

Comparar a efetividade clínica dos manejos cirúrgico e conservador no tratamento da ruptura do tendão do calcâneo

### **Objetivo Secundário:**

Identificar qual a melhor abordagem para tratar indivíduos com ruptura do tendão do calcâneo.

## **MÉTODOS**

A revisão literária em questão foi elaborada inicialmente a partir do questionamento clínico: “O tratamento cirúrgico é mais benéfico que o manejo conservador quanto ao índice de complicações e retorno funcional em pacientes com ruptura do Tendão do Calcâneo?”. Apoiado nesta dúvida, foram estabelecidos os descritores, baseado nos termos integrantes da lista de “*Medical Subject Headings*”



(MeSH): *Achilles Tendon rupture, conservative, surgery*; e dos Descritores em Ciências e Saúde (DeCS): Ruptura do Tendão do Calcâneo, conservador; cirúrgico. Desta forma, realizou-se uma pesquisa exploratória nas bases de dados do PubMed, BVS, Cochrane e Scielo, utilizando-se o operador booleano “AND” no chaveamento dos termos. O **Quadro 1** correlaciona o chaveamento e o número de artigos encontrados em cada base de dados.

Foram determinados, para a elegibilidade dos artigos, os critérios de inclusão: Revisões Sistemáticas e Meta-análises, publicados nos últimos 5 anos; e critérios de exclusão: estudos que, baseado no título ou no resumo, não estão relacionados com a dúvida clínica. Estudos duplicados também foram excluídos. Logo, foram encontrados um total de 7 artigos, onde 3 foram excluídos por não terem relação com o tema proposto e 1 foi excluído por ser duplicado. A **Figura 1** demonstra o protocolo de busca realizado.

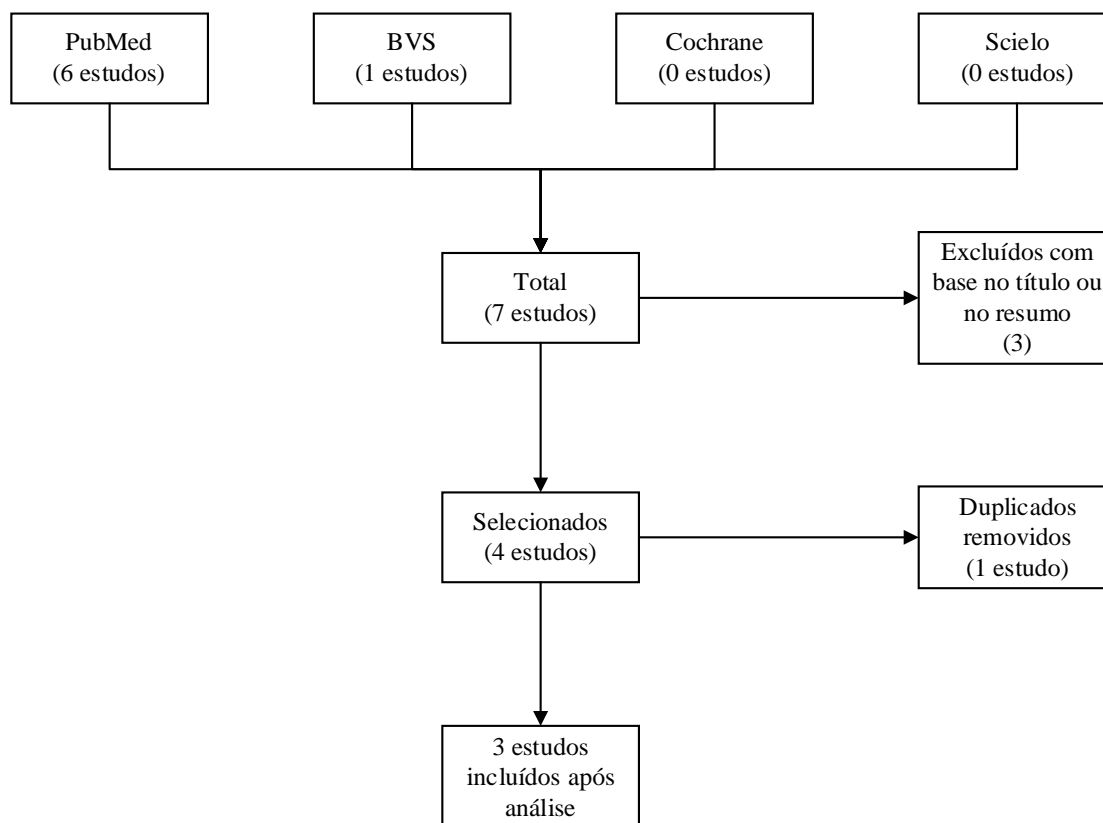
Quadro 1: Amostra de artigos.

Chaveamento: "Achilles Tendon rupture" AND "conservative" AND "surgery"				
Base de Dados	PubMed	BVS	Cochrane	Scielo
Total de Artigos	6	1	0	0

Fonte: elaborado pelo autor.

Para a análise dos resultados, os desfechos enfatizados pelo estudo foram a taxa de re-ruptura e outras possíveis complicações (incidência de trombose venosa profunda, formação de aderências, lesão de nervo sural e infecções), além da recuperação funcional, onde foi levado em conta, principalmente, a proporção de pacientes que retornaram ao esporte, após o tratamento cirúrgico ou conservador, no mesmo nível pré-ruptura. Demais desfechos como amplitude de movimento de tornozelo, tempo de afastamento do trabalho e escores funcionais também foram avaliados.

Figura 10: Protocolo de pesquisa



Fonte: elaborado pelo autor.

## RESULTADOS:

She et al.<sup>1</sup> realizaram uma meta-análise baseada em 13 Ensaios Clínicos Randomizados, para comparar a conduta cirúrgica e conservadora no tratamento da ruptura do Tendão do Calcâneo. Foram incluídos um total de 1164 pacientes vítimas de ruptura do Tendão do Calcâneo neste estudo, dos quais, em 603, foi empregado o tratamento cirúrgico, enquanto nos outros 561, o tratamento conservador.

O estudo definiu como desfecho primário a taxa de re-ruptura (subdividida em re-ruptura com e sem reabilitação funcional acelerada) e o retorno ao esporte (nível equivalente ao anterior à ruptura). O desfecho secundário consistiu na taxa de complicação (definida como complicações fora re-ruptura, que ocorreram após o tratamento, como trombose venosa profunda, formação de aderências, lesão do nervo sural, infecção superficial e infecção profunda).<sup>1</sup>

A taxa de re-ruptura com reabilitação funcional acelerada não apresentou diferença significativa entre o manejo cirúrgico e conservador, porém sem reabilitação funcional acelerada, os resultados demonstraram uma redução significativa no grupo do tratamento conservador. No geral, a taxa re-ruptura foi menor em pacientes que foram

submetidos à conduta cirúrgica. Em relação ao retorno ao esporte, os resultados não indicaram diferença significativa entre os dois grupos. Quanto a taxa de complicações, o grupo do tratamento cirúrgico, quando comparado com o grupo tratamento conservador, não apresentou diferença considerável na incidência de trombose venosa profunda e de infecção profunda (apesar dos ECR's não apontarem nenhum caso de infecção no grupo conservador), porém apresentou um aumento significativo nas incidências de formação de aderências, lesão de nervo sural e infecção superficial. No geral, o tratamento conservador se demonstrou um fator protetor na ocorrência de complicações. Também foram analisados escores funcionais, período de afastamento do trabalho e movimentos de flexão plantar e dorsiflexão, que não apresentaram diferenças importantes no resultado desta meta-análise.<sup>1</sup>

Deng et al.<sup>4</sup> elaboraram uma meta-análise embasada em 8 Ensaios Clínicos Randomizados que comparavam desfechos clínicos dos tratamentos cirúrgico e conservador. Neste estudo, a taxa de re-ruptura foi avaliada como desfecho primário, sendo considerada em até 14 dias após o tratamento inicial. Já eventos como trombose venosa profunda, infecção da ferida, lesão de nervo sural e número de pacientes retornando às atividades físicas foram definidos como desfechos secundários. Foram analisados os desfechos de um total de 762 pacientes, sendo 383 destes submetidos à intervenção cirúrgica e 379 ao manejo conservador. O **Quadro 3** demonstra os resultados dos desfechos obtidos neste estudo.

Os resultados demonstraram que a taxa de re-ruptura foi notadamente menor no grupo do manejo cirúrgico, enquanto as incidências de infecção e lesão do nervo sural foram menores no grupo conservador. Não foi evidenciado uma diferença relevante na incidência de trombose venosa profunda, assim como no número de pacientes que voltaram a praticar esporte entre dois grupos. Além destes desfechos, foram avaliados a amplitude de movimento do tornozelo, assim como o “*Functional Score*” (escore funcional), onde os tratamentos cirúrgico e conservador obtiveram resultados equivalentes.<sup>4</sup>

Reda et al.<sup>7</sup> formulou uma revisão sistemática a partir de 9 estudos de Ensaios Clínicos Randomizados e Caso Controle, onde foram extraídos, no total, 822 casos de ruptura aguda do Tendão do Calcâneo, sendo 415 tratados cirurgicamente (através de reparo aberto, técnicas minimamente invasivas ou sutura percutânea) e 407 tratados de forma conservadora (através da imobilização gessada ou órtese funcional). Dentre os

desfechos examinados estão a taxa de re-ruptura, trombose venosa profunda, infecção superficial e profunda da lesão, lesão de nervo sural, retorno ao esporte, além de amplitude de movimento do tornozelo, escore de atividade física (*Physical Activity Score - PAS*) e escore de Ruptura Aguda do Tendão de Aquiles (*Acute Achilles' Tendon Rupture Score – ATRS*).

Os resultados do estudo revelam, estatisticamente, uma taxa de re-ruptura notavelmente menor no grupo que recebeu o tratamento cirúrgico. Não apontaram diferenças significantes entre os dois grupos quanto a incidência de TVP e retorno ao esporte. Em relação à taxa de infecção e lesão de nervo sural, os resultados se demonstraram favoráveis ao tratamento conservador. A respeito da amplitude de movimento de tornozelo e escores funcionais, o estudo não identificou diferenças relevantes entre os dois grupos.<sup>7</sup>

**Quadro 2:** Análise dos resultados da intervenção cirúrgica e conservadora em relação a certos desfechos obtidos nos três estudos analisados.

Desfecho	She et al <sup>1</sup>		Deng et al. <sup>4</sup>		Reda et al. <sup>7</sup>	
	Cirúrgico	Conservador	Cirúrgico	Conservador	Cirúrgico	Conservador
Taxa geral de re-ruptura	3,83%	9,89%	3,7%	9,8%	3,63%	10,1%
Re-ruptura com reabilitação funcional acelerada	4,13%	6,94%	NA	NA	NA	NA
Re-ruptura sem reabilitação funcional acelerada	3,73%	10,90%	NA	NA	NA	NA
Retorno ao esporte	35,69%	40,37%	65,55%	62,19%	65,55%	62,19%
Taxa geral de complicações	20,42%	6,98%	NA	NA	NA	NA
Trombose venosa profunda	0,74%	2,13%	0,65%	2,63%	0,65%	2,62%
Formação de aderências	21,01%	1,28%	NA	NA	NA	NA
Lesão do nervo sural	7,79%	0,64%	3,23%	0,4%	4,28%	0,71%
Infecção superficial	5,84%	0%	5,02%	0%	4,45%	0%
Infecção profunda	2,16%	0%			2,15%	0%

NA: não se aplica.

Fonte: elaborado pelo autor.

## DISCUSSÃO:

O Tendão do Calcâneo é o tendão mais acometido por rupturas do corpo, com uma incidência anual de 18 por 100000 pessoas, ocorrendo mais comumente em adultos

da terceira a quinta década de vida. Esta lesão pode ser secundária a um esforço súbito na flexão plantar ou dorsiflexão do pé, trauma direto, tendinopatia de longa data ou outros processos que levam à degeneração intratendínea do Aquiles. A presença de sinais de alarme não é usual, dando-se frequentemente em um trauma de tornozelo. Baseado nos relatos de pacientes vítimas deste tipo de lesão, ela acontece principalmente no início da corrida ou salto. Pisadas inadvertidas e hiperextensão do tendão também são mencionados, porém com menos frequência.<sup>2,5,18</sup> A **Figura 2** mostra uma Ressonância Magnética evidenciando a ruptura do Tendão de Aquiles.

Clinicamente, esta ruptura se manifesta com uma dor súbita, associada à um estalo audível, seguida de fraqueza no tornozelo, além da presença de edema e hematoma no local. Pacientes descrevem a sensação semelhante ao de receberem um forte chute na região distal do membro acometido.<sup>5,18</sup> Geralmente, as rupturas do Tendão do Calcâneo são totais, roturas parciais são raras.<sup>2</sup>

**Figura 11:** Ressonância magnética, ponderação em T2, corte sagital, evidenciando gap originado pela rotura de Tendão do Calcâneo.



Fonte: Traumatic Achilles tendon rupture | Radiology Case | Radiopaedia.org<sup>19</sup>

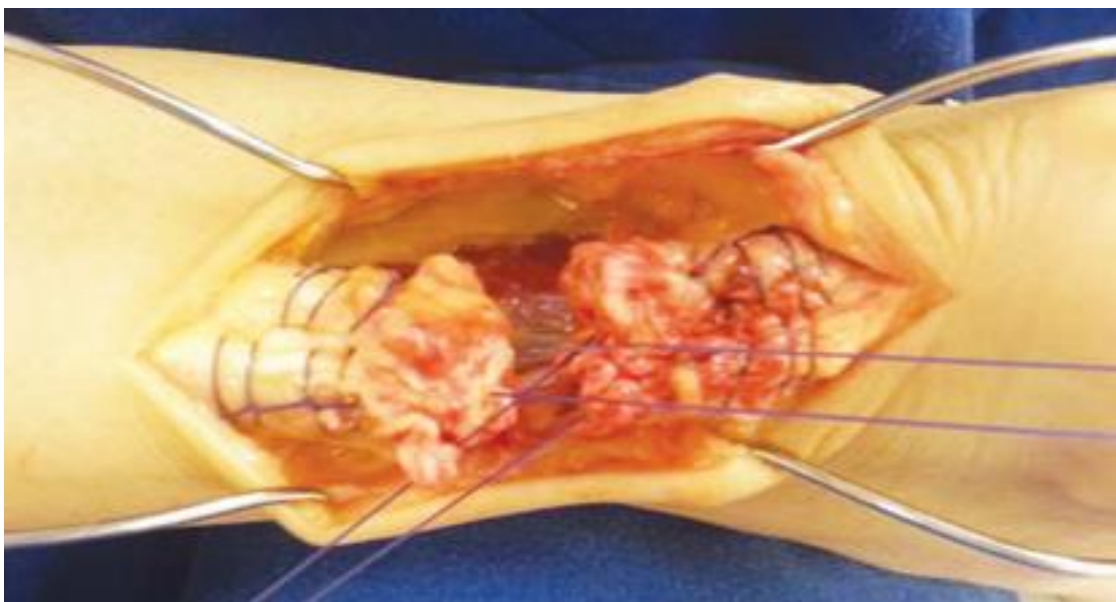
O manejo desta lesão tem se mantido controverso há anos. O tratamento de escolha era o conservador até o início do século XX, quando, com a melhora das técnicas cirúrgicas e anestésicas, a intervenção cirúrgica passou a ser recomendada, status que se manteve por um bom tempo devido a estudos da época apontarem índices de re-

ruptura muito inferiores quando comparado com o tratamento conservador.<sup>5,20</sup> No entanto, estudos recentes vem demonstrado resultados satisfatórios em ambas as opções e isto tem contribuído para esta controvérsia, visto que, atualmente, não existe um consenso sobre qual seria o tratamento “padrão ouro” para as rupturas do Tendão de Aquiles.<sup>3,8,18</sup> Contudo, novos estudos relatam que esta escolha talvez não seja tão importante quanto a terapia de reabilitação.<sup>2</sup> Independente da conduta escolhida, todos os pacientes vão necessitar de fisioterapia ortopédica para auxiliar na recuperação funcional do tendão.<sup>8,16,18</sup>

## TRATAMENTO CIRÚRGICO

Existem várias técnicas cirúrgicas para o reparo do Tendão do Calcâneo, porém todas se baseiam na aproximação dos cotos através da sutura.<sup>18,20,21</sup> De acordo com a opinião de especialistas, o reparo cirúrgico tem sido a técnica de escolha para pacientes jovens, com grande demanda funcional, contudo deve ser evitada em idosos ou em pacientes com comorbidades, tendo em vista uma maior chance de complicações e um prognóstico desfavorável.<sup>9,10</sup> Dentre as contraindicações do reparo cirúrgico aberto estão doença arterial periférica, incapacidade de deambulação e de compreensão dos cuidados pós operatórios. Diabetes e tabagismo são considerados contraindicações relativas. Em tais pacientes, a técnica percutânea seria mais benéfica, visto que está associado à menores complicações cirúrgicas.<sup>5</sup> A **Figura 3** demonstra uma técnica cirúrgica aberta para o reparo do Tendão de Aquiles.

Figura 12: Sutura tipo Krackow



Fonte: Silva et. al<sup>21</sup>



Uma revisão da Cochrane elaborada por Khan RJK e Carey Smith relatou que não há diferença significativa na taxa de re-ruptura entre o grupo submetido ao reparo aberto e o grupo que recebeu o reparo percutâneo, porém a incidência de infecção da ferida foi substancialmente maior no grupo do reparo aberto.<sup>14</sup>

## **TRATAMENTO CONSERVADOR**

O tratamento conservador se fundamenta no uso de imobilização gessada ou de uma bota ortopédica, visando posicionar o tornozelo em equino durante 4 a 6 semanas, além de prevenir sua hiperextensão e a marcha calcânea.<sup>5,20</sup> É a conduta indicada para pacientes portadores de comorbidades médicas relevantes ou que não apresentam grande demanda funcional, como o caso de idosos e sedentários.<sup>18</sup> O questionamento acerca do tratamento não operatório seria quanto sua capacidade de promover a regeneração do tendão rompido, mesmo sem contato direto entre as duas extremidades.<sup>3</sup> O manejo conservador tem sido associado a um pior retorno funcional e maiores chances de re-ruptura, porém estudos atuais empregando a terapia de reabilitação precoce têm demonstrado menores taxas de re-ruptura e uma melhor recuperação mecânica.<sup>5</sup>

Jiang et al.<sup>10</sup> concluíram em sua meta-análise que a conduta conservadora cursa com um risco significativamente maior no desenvolvimento de re-rupturas, contudo, é opção de tratamento mais segura em relação a outros tipos de complicações, além de não ser capaz de demonstrar uma diferença no prognóstico funcional comparado à intervenção cirúrgica. Desta forma, relatou que seu estudo não foi capaz de evidenciar a superioridade de algum método, porém acredita que a evolução das duas técnicas pode refletir em mudanças nos desfechos.

### **Taxa De Re-Ruptura**

Os três estudos selecionados reportaram a taxa de reruptura<sup>1,4,7</sup> e foram congruentes em seus resultados. Foi evidenciando uma incidência mais expressiva desta complicação nos grupos que receberam o tratamento conservador que se manteve em uma variação de 9,8% a 10,1%, enquanto o grupo cirúrgico apresentou uma variação de 3,63% a 3,83%. Porém, She et al.<sup>1</sup>, em sua meta-análise, constataram que a terapia de reabilitação funcional acelerada no grupo conservador reduziu a taxa de re-ruptura em 4% e conseqüentemente apresentando resultados equivalentes ao grupo cirúrgico. Outros estudos também certificaram este evento, onde o tratamento não-cirúrgico com reabilitação funcional produziu resultados equivalentes ao tratamento cirúrgico quanto a



taxa de re-ruptura.<sup>3,6,7,22</sup> O fato de reabilitação possivelmente estimular a produção de colágeno e o processo de cura pode ser a razão destes achados.<sup>1</sup>

### **Retorno Ao Esporte**

Todos os três estudos<sup>1,4,7</sup> relataram a incidência de retorno ao esporte (nível pré-ruptura) e não apontaram divergências significantes entre o grupo cirúrgico e o grupo conservador. O estudo elaborado por She et al.<sup>1</sup> revelou uma taxa consideravelmente maior que os outros dois estudos, porém sem diferença importante entre os tratamentos cirúrgico e conservador (35,69% versus 40,37%). Vale salientar que Deng et al.<sup>4</sup> e Reda et al.<sup>7</sup> obtiveram os mesmos resultados no grupo cirúrgico e conservador (65,55% e 62,19% respectivamente). Se trata de um desfecho importantíssimo, principalmente em atletas vítimas desta lesão, uma vez que pode reduzir significativamente a produção deste tipo de paciente. Logo, deve ser um aspecto importante a ser considerado pelo especialista, que deve tentar minimizar ao máximo este impacto.<sup>2</sup>

### **Trombose Venosa Profunda**

A incidência de trombose venosa profunda foi reportada em todos os estudos.<sup>1,4,7</sup> Seus resultados foram consistentes, variando de 0,65% a 0,74% no grupo cirúrgico e 2,13% a 2,63%, constatando a ausência de contraste significativo entre as duas opções de conduta. No entanto, é um desfecho que aparenta ocorrer de forma mais frequente no grupo do tratamento conservador, provavelmente por conta do maior tempo em que esses pacientes são submetidos à imobilização, principal patogênese envolvida no desenvolvimento desta complicação.<sup>1</sup> Tendo em vista que a trombose venosa profunda pode progredir para outras complicações mais sérias e possivelmente fatais como tromboembolismo pulmonar, deve ser um fator importante a ser considerado.<sup>7</sup> Conseqüentemente, independente da escolha da forma de tratamento, a trombopprofilaxia deve ser empregada em todos os pacientes.<sup>1</sup>

### **Aderências**

Apenas um estudo reportou a incidência da formação de aderências. O estudo de She et al.<sup>1</sup> em seu estudo concluiu que o processo cirúrgico pode aumentar risco de aderências consideravelmente.

### **Infecção**

A taxa de infecção foi abordada nos três estudos<sup>1,4,7</sup>, que observaram um aumento importante na taxa de infecção no grupo tratado cirurgicamente. She et al.<sup>1</sup> e Reda et al.<sup>7</sup> analisaram as taxas de infecção superficial e infecção profunda

separadamente, onde o grupo cirúrgico obteve uma variação de 4,45% a 5,84% na incidência de infecção superficial e 2,15% a 2,16% na incidência de infecção profunda, enquanto o grupo conservador obteve uma taxa de 0% de infecção. Deng et al.<sup>4</sup> analisaram a taxa de infecção de uma forma geral, encontrando em seu estudo uma incidência de 5,02% no grupo cirúrgico e 0% no grupo conservador. É importante ressaltar que em todos os estudos, nenhum paciente do grupo conservador desenvolveu infecção da lesão. Estudos recentes também concluíram que a cirurgia minimamente invasiva pode reduzir significativamente as chances de infecção comparado com cirurgia aberta.<sup>1,5,14</sup> Segundo Park et al.<sup>3</sup>, no reparo cirúrgico, fios de sutura absorvíveis são mais indicados que os não absorvíveis, pois reduzem o risco de infecção tardia ou irritação.

### **Lesão De Nervo Sural**

Os três estudos<sup>1,4,7</sup> avaliaram a incidência de injúria do nervo sural, onde todos evidenciaram um valor significativamente aumentado no grupo do manejo cirúrgico, que variou de 3,23% a 7,79% enquanto o grupo do tratamento cirúrgico apresentou uma variação de 0,4% a 0,71% nos resultados. Potenciais causas que explicariam tais resultados são a lesão direta do nervo durante o reparo aberto ou a falta de visibilidade das estruturas durante o reparo percutâneo.<sup>1</sup>

### **Período De Afastamento Do Trabalho**

Quanto ao tempo de afastamento do trabalho, apenas 2 estudos<sup>1,4</sup> relataram resultados, onde um constatou que não há diferença entre os dois grupos e o outro se mostrou inconclusivo, ressaltando a necessidade de novas pesquisas para investigar o desfecho.

### **Escores Funcionais E Amplitude De Movimento Do Tornozelo**

Escores funcionais e amplitude de movimento do tornozelo também foram investigados nos três estudos, que não evidenciaram diferenças significativas entre as duas formas de tratamento nestes quesitos.<sup>1,4,7</sup>

## **CONCLUSÃO**

Através da análise das evidências encontradas neste estudo, concluiu-se que, enquanto o tratamento cirúrgico garante um menor risco de re-ruptura, o tratamento conservador garante um menor risco de outras complicações como infecção, formação de aderências e lesão de nervo sural, contudo ambas as condutas promovem resultados funcionais equivalentes, sendo nenhum tratamento superior ao outro neste ponto. Foi possível constatar que o manejo conservador associado a terapia de reabilitação

acelerada se trata de uma estratégia possivelmente promissora, demonstrando taxas de re-rupturas menores, além dos benefícios do tratamento conservador, sendo necessários mais estudos acerca do tema. Por fim, foi observado que ainda nos tempos atuais não existe um tratamento ideal que possa ser empregado em todos os casos de ruptura do Tendão do Calcâneo, sendo uma questão que deve ser avaliada individualmente pelo especialista, de acordo com o tipo de paciente. De maneira geral, opta-se pela conduta cirúrgica nos pacientes jovens e ativos, e pela conduta conservadora nos pacientes idosos e sedentários.

## REFERÊNCIAS

1. She G, Teng Q, Li J, Zheng X, Chen L, Hou H. Comparing Surgical and Conservative Treatment on Achilles Tendon Rupture: A Comprehensive Meta-Analysis of RCTs. *Front Surg.* 2021 Feb 18;8:607743. doi: 10.3389/fsurg.2021.607743. PMID: 33681281; PMCID: PMC7931800.
2. Tarantino D, Palermi S, Sirico F, Corrado B. Achilles Tendon Rupture: Mechanisms of Injury, Principles of Rehabilitation and Return to Play. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2020 Dec 17;5(4):95. doi: 10.3390/jfmk5040095. PMID: 33467310; PMCID: PMC7804867.
3. Park SH, Lee HS, Young KW, Seo SG. Treatment of Acute Achilles Tendon Rupture. *Clin Orthop Surg.* 2020 Mar;12(1):1-8. doi: 10.4055/cios.2020.12.1.1. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32117532; PMCID: PMC7031433.
4. Deng S, Sun Z, Zhang C, Chen G, Li J. Surgical Treatment Versus Conservative Management for Acute Achilles Tendon Rupture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Foot Ankle Surg.* 2017 Nov-Dec;56(6):1236-1243. doi: 10.1053/j.jfas.2017.05.036. PMID: 29079238.
5. Mansur NSB, Fonseca LF, Matsunaga FT, Baumfeld DS, Nery CA de S, Tamaoki MJS. Achilles Tendon Lesions – Part 2: Ruptures. *Rev bras ortop.* 3 de fevereiro de 2021;55:665–72.
6. Fischer S, Colcuc C, Gramlich Y, Stein T, Abdulazim A, von Welck S, Hoffmann R. Prospective randomized clinical trial of open operative, minimally invasive and conservative treatments of acute Achilles tendon tear. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021 May;141(5):751-760. doi: 10.1007/s00402-020-03461-z. Epub 2020 May 4. PMID: 32367375.
7. Reda Y, Farouk A, Abdelmonem I, El Shazly OA. Surgical versus non-surgical treatment for acute Achilles' tendon rupture. A systematic review of literature and meta-analysis. *Foot Ankle Surg.* 2020 Apr;26(3):280-288. doi: 10.1016/j.fas.2019.03.010. Epub 2019 Apr 4. PMID: 31027878.
8. Westin O, Svensson M, Nilsson Helander K, Samuelsson K, Grävare Silbernagel K, Olsson N, Karlsson J, Hansson Olofsson E. Cost-effectiveness analysis of surgical versus non-surgical management of acute Achilles tendon ruptures. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018 Oct;26(10):3074-3082. doi:

- 10.1007/s00167-018-4953-z. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29696317; PMCID: PMC6154020.
9. Hansen MS, Vestermark MT, Hölmich P, Kristensen MT, Barfod KW. Individualized treatment for acute Achilles tendon rupture based on the Copenhagen Achilles Rupture Treatment Algorithm (CARTA): a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials*. 2020 May 12;21(1):399. doi: 10.1186/s13063-020-04332-z. PMID: 32398120; PMCID: PMC7218535.
  10. Jiang N, Wang B, Chen A, Dong F, Yu B. Operative versus nonoperative treatment for acute Achilles tendon rupture: a meta-analysis based on current evidence. *Int Orthop*. 2012 Apr;36(4):765-73. doi: 10.1007/s00264-011-1431-3. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22159659; PMCID: PMC3311794.
  11. Manent A, López L, Corominas H, Santamaría A, Domínguez A, Llorens N, Sales M, Videla S. Acute Achilles Tendon Ruptures: Efficacy of Conservative and Surgical (Percutaneous, Open) Treatment-A Randomized, Controlled, Clinical Trial. *J Foot Ankle Surg*. 2019 Nov;58(6):1229-1234. doi: 10.1053/j.jfas.2019.02.002. Erratum in: *J Foot Ankle Surg*. 2020 Jul - Aug;59(4):874. PMID: 31679677.
  12. Stavenuiter XJR, Lubberts B, Prince RM 3rd, Johnson AH, DiGiovanni CW, Guss D. Postoperative Complications Following Repair of Acute Achilles Tendon Rupture. *Foot Ankle Int*. 2019 Jun;40(6):679-686. doi: 10.1177/1071100719831371. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30808187.
  13. Lantto I, Heikkinen J, Flinkkila T, Ohtonen P, Siira P, Laine V, Leppilahti J. A Prospective Randomized Trial Comparing Surgical and Nonsurgical Treatments of Acute Achilles Tendon Ruptures. *Am J Sports Med*. 2016 Sep;44(9):2406-14. doi: 10.1177/0363546516651060. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307495.
  14. Khan RJ, Carey Smith RL. Surgical interventions for treating acute Achilles tendon ruptures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD003674. doi: 10.1002/14651858.CD003674.pub4. PMID: 20824836.
  15. Westin O, Sjögren T, Svedman S, Horvath A, Hamrin Senorski E, Samuelsson K, Ackermann P. Treatment of acute Achilles tendon rupture - a multicentre, non-inferiority analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jun 8;21(1):358. doi: 10.1186/s12891-020-03320-3. Erratum in: *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Feb 16;22(1):193. PMID: 32513228; PMCID: PMC7282056.
  16. Haapasalo H, Peltoniemi U, Laine HJ, Kannus P, Mattila VM. Treatment of acute Achilles tendon rupture with a standardised protocol. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018 Aug;138(8):1089-1096. doi: 10.1007/s00402-018-2940-y. Epub 2018 May 3. PMID: 29725765.
  17. Jones MP, Khan RJ, Carey Smith RL. Surgical interventions for treating acute achilles tendon rupture: key findings from a recent cochrane review. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Jun 20;94(12):e88. doi: 10.2106/JBJS.J.01829. PMID: 22717840.
  18. Shamrock AG, Varacallo M. Achilles Tendon Rupture. [Updated 2020 Aug 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430844/>

19. Traumatic Achilles tendon rupture | Radiology Case | Radiopaedia.org [Internet]. Disponível em: <https://radiopaedia.org/cases/traumatic-achilles-tendon-rupture-1>
20. Costa MT, Hungria Neto JS. Estudo comparativo dos métodos conservador e cirúrgico para tratamento das lesões agudas do tendão do calcâneo. Acta ortop bras. 2007;15:50–4.
21. Silva BAM da, Ferro GM, Diniz GR. Krackow modificado para reparo do tendão de Aquiles: descrição da técnica cirúrgica e acompanhamento de 14 casos. Revista ABTPé [Internet]. 31 de dezembro de 2015;9(2). Disponível em: <https://jfootankle.com/ABTPe/article/view/535>
22. Soroceanu A, Sidhwa F, Aarabi S, Kaufman A, Glazebrook M. Surgical versus nonsurgical treatment of acute Achilles tendon rupture: a meta-analysis of randomized trials. J Bone Joint Surg Am. 2012 Dec 5;94(23):2136-43. doi: 10.2106/JBJS.K.00917. PMID: 23224384; PMCID: PMC3509775.

# RIVAROXABANA NA ANTICOAGULAÇÃO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

## THE USE OF RIVAROXABAN IN THE ANTICOAGULATION OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Arthur R. Rezende<sup>1</sup>; Carlos L. S. Pestana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudante de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ramosrezendearthur@gmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** A FA é a arritmia sustentada mais comum e está ligada a morbidade e mortalidade significativas, especialmente em decorrência de uma ampliação de acidente de vascular encefálico (AVE) e tromboembolismo periférico, insuficiência cardíaca, demência e qualidade de vida prejudicada. A prevenção do AVE melhorou através da anticoagulação oral com VKAs e, atualmente, com a implementação dos NOACs, que são superiores em algumas das limitações dos VKAs. **Objetivos:** Apresentar as vantagens e desvantagens do uso dos NOACs, em especial do Rivaroxabana, em pacientes com FA. **Métodos:** Revisão de literatura narrativa através das bases de dados: Scielo; Lilacs e PubMed. Foram inclusos trabalhos em português, inglês e espanhol, nacionais e internacionais, com textos completos e disponíveis dos últimos cinco anos (2016 a 2021). **Resultados:** Na presença de instabilidade hemodinâmica, deve-se realizar cardioversão elétrica imediata. Na ausência de instabilidade hemodinâmica, deve-se avaliar a necessidade de (1) anticoagulação, (2) controle da frequência cardíaca, (3) cardioversão para ritmo sinusal. Para a cardioversão, deve-se utilizar NOACs ou varfarina por pelo menos três semanas ou com ecocardiograma transesofágico sem evidência de trombo. O rivaroxabano é bem tolerado em indivíduos humanos saudáveis, com rápido início de ação e farmacodinâmica e farmacocinética proporcionais à dose. Após administração oral, o rivaroxaban é absorvido rápida e quase completamente. **Conclusão:** O controle dos sintomas e a prevenção de complicações maiores, como tromboembolismo, são os dois principais objetivos do tratamento eficaz da FA. Na prevenção de AVE e embolia sistêmica, as diretrizes recomendam os NOACs para terapia anticoagulante.

**Descritores:** Fibrilação atrial; Rivaroxabana; Anticoagulantes.

### ABSTRACT

**Introduction:** AF is the most common sustained arrhythmia and is linked to



significant morbidity and mortality, especially because of increased stroke and peripheral thromboembolism, heart failure, dementia, and impaired quality of life. Stroke prevention has improved through oral anticoagulation with VKAs and, currently, with the implementation of NOACs that are superior in some of the limitations of VKAs. **Aims:** To show the advantages and disadvantages of using NOACs, especially Rivaroxaban in patients with AF. **Methods:** Review of narrative literature through databases: Scielo; Lilacs and PubMed. Works in Portuguese, English and Spanish, national and international, with complete and available texts from the last five years (2016 to 2021) were included. **Results:** In the presence of hemodynamic instability, immediate electrical cardioversion should be performed. In the absence of hemodynamic instability, the need for (1) anticoagulation, (2) heart rate control, (3) cardioversion to sinus rhythm should be evaluated. For cardioversion, NOACs or warfarin should be used for at least three weeks or transesophageal echocardiography without evidence of thrombus. Rivaroxaban is well tolerated in healthy human subjects, with rapid onset of action and dose-proportional pharmacodynamics and pharmacokinetics. After oral administration, rivaroxaban is rapidly and almost completely absorbed. **Conclusion:** Symptom control and prevention of major complications such as thromboembolism are the two main goals of effective AF treatment. In preventing stroke and systemic embolism, guidelines recommend NOACs to anticoagulant therapy.

**Keywords:** *Atrial fibrillation; Rivaroxaban; anticoagulant.*

## INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é definida por uma anormalidade no sistema de condução elétrica, por fibrose e remodelação cardíaca, que promoverá déficits na formação e propagação do impulso elétrico nos átrios. Isso irá gerar um ritmo cardíaco rápido e irregular tendo como consequência clínica uma possível instabilidade hemodinâmica, fenômenos tromboembólicos e alterações cognitivas. Dentre as principais causas, existem fatores cardiovasculares e não cardiovasculares. As etiologias cardíacas mais frequentes são hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e isquemia cardíaca. Já as etiologias não cardiovasculares incluem sepse, infecção torácica e apneia obstrutiva do sono (AOS). Além disso, tem-se a febre reumática induzida por infecção por estreptococos levando ao acometimento das válvulas cardíacas como possível etiologia da FA<sup>1,2</sup>.

Essas diversas causas podem se tornar uma dificuldade para a tomada de



decisão, principalmente em atendimentos de emergência, em que, se visa detectar ou descartar infarto agudo do miocárdio (IAM) tipo 1. Deve-se destacar que a FA é a arritmia sustentada mais comum e está ligada a morbidade e mortalidade significativas, especialmente em decorrência de eventos tromboembólicos, como acidente vascular encefálico (AVE) e tromboembolismo periférico, insuficiência cardíaca, demência e qualidade de vida prejudicada. Os sintomas mais comuns incluem palpitações, precordialgia, diaforese, dispneia e tontura.<sup>3</sup>

Para o manejo da FA, existem muitos avanços ocorridos nos últimos anos. A prevenção do AVE melhorou através da anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (VKAs) e, atualmente, com a implementação dos novos anticoagulantes orais (NOACs) que são superiores em algumas das limitações dos VKAs<sup>4</sup>. Ainda que avaliações comparando as estratégias de controle de frequência e ritmo mostrem resultados parecidos nos pacientes, é possível ver uma resposta melhor em indivíduos em ritmo sinusal. No entanto, isso foi compensado por uma ampliação da mortalidade com drogas antiarrítmicas<sup>4,5</sup>. O tratamento com anticoagulantes orais mostrou ter resultados significativamente melhores<sup>6</sup>. Nesse sentido, estudos acerca do manejo atualizado da FA possibilitariam a implementação de diretrizes efetivas, garantindo o monitoramento e o manejo precoce da FA.

## **OBJETIVO**

### **Objetivo primário:**

Apresentar as vantagens e desvantagens do uso dos NOACs, em especial do Rivaroxabana em pacientes com FA.

### **Objetivos secundários:**

Descrever o manejo atual da FA;

Apontar os benefícios e indicações dos NOACs;

Ressaltar o mecanismo de ação, indicações e cuidados no uso de Rivaroxabana no manejo da FA.

## **MÉTODO**

Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa. Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); e National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed). Os descritores

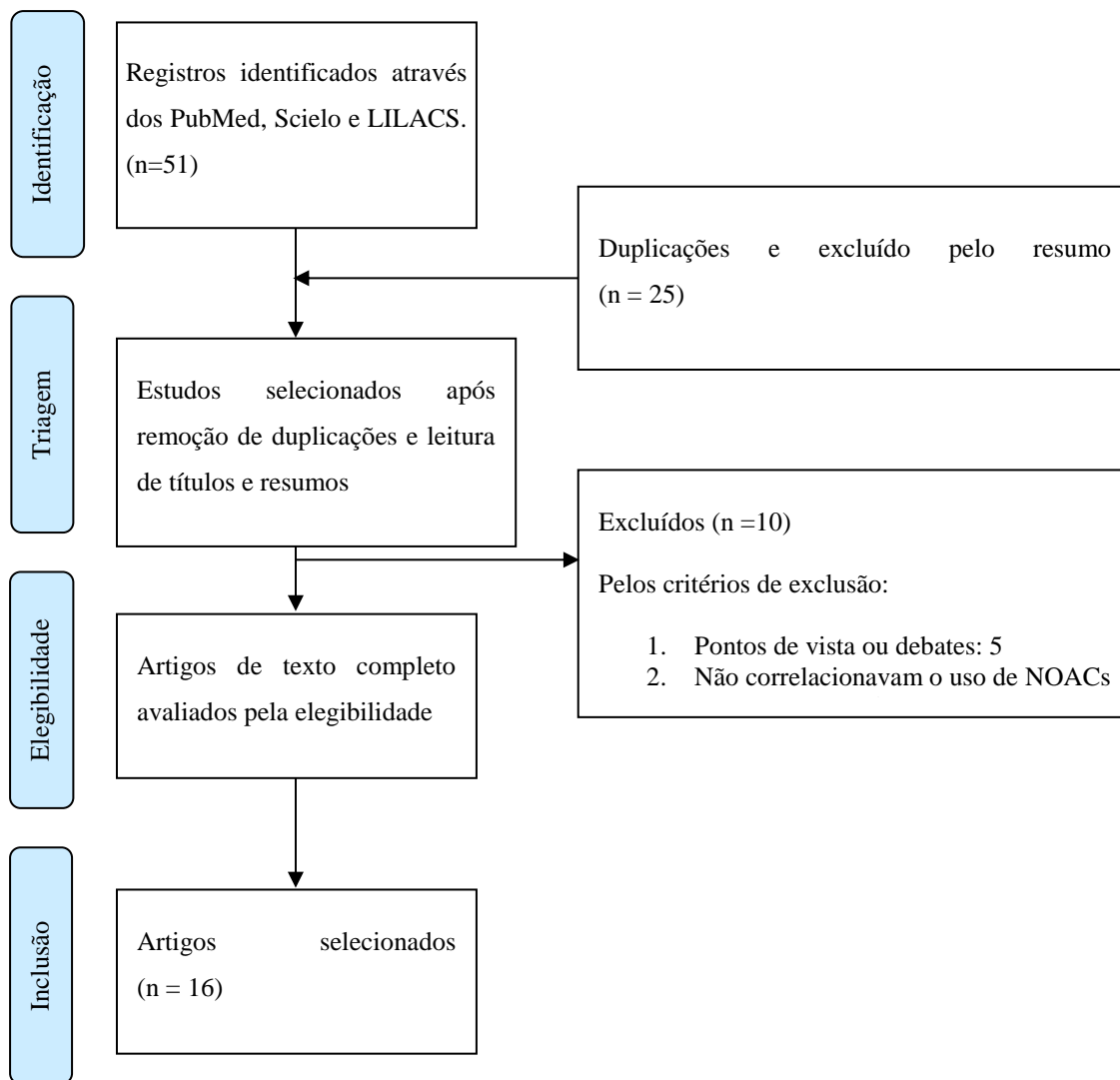
utilizados foram: Fibrilação atrial; Rivaroxobana; anticoagulantes orais, isolados ou associados. Para confirmar a existência dos referidos descritores uma consulta no DeCS (Descritores em saúde).

Os critérios de inclusão foram: trabalhos em português, inglês e espanhol, nacionais e internacionais, com textos completos e disponíveis dos últimos cinco anos (2016 a 2021).

Os critérios de exclusão foram: trabalhos que não contemplavam os critérios de inclusão ou que não tivessem relevância para o desenvolvimento desse estudo.

No PubMed foram encontrados 22 artigos; no Scielo 6 e no Lilacs 23. Foram excluídos 5 artigos duplicados e 20 artigos pelo título/resumo. Posteriormente foi realizada a leitura na íntegra de 26 artigos. Desses, 10 foram excluídos por não terem relevância para esse estudo. Sendo, portanto, selecionados 16 artigos.

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



## RESULTADOS

Dos 16 artigos selecionados, 9 foram incluídos na análise dos resultados dessa revisão narrativa, e estão expostos na tabela 1.

Tabela 1. Descrição do título, metodologia e resultados encontrados.

Autor	no	Título	Relevância
Potpara et al.	2020	ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery EACTS	Diretrizes recentes sobre o diagnóstico, classificação e tratamento da FA
Magliari e Neto	2020	How to Manage Atrial Fibrillation in the Emergency Department: a Critical Appraisal	Revisão atualizada sobre o manejo emergencial da FA
HCor- Associação beneficente Síria	2020	Protocolo Assistencial de Fibrilação Atrial	Revisão atualizada sobre o manejo da FA

<b>Autor</b>	<b>no</b>	<b>Título</b>	<b>Relevância</b>
Stiell et al.	2020	Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial	Revisão apontando a diferença, benefícios e indicações entre a cardioversão elétrica e farmacológica
DeSouza et al.	2019	Pharmacologic Cardioversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation and Flutter in the Emergency Department: A Systematic Review and Network Meta-analysis	Revisão apontando que a cardioversão farmacológica de fibrilação atrial de início recente ainda não tem evidências suficientes para determinar qual tratamento é superior
Gulizia et al.	2019	Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study	estudo observacional multicêntrico apontando que o uso de anticoagulante oral aumentou com o tempo, mesmo se a conformidade com as diretrizes, com relação à prevenção do risco de acidente vascular cerebral, permanecer abaixo do ideal.
Pluymaekers et al.	2019	An Open-Label Investigation of the Pharmacokinetic Profiles of Lisdexamfetamine Dimesylate and Venlafaxine Extended-Release, Administered Alone and in Combination, in Healthy Adults	estudo multicêntrico, randomizado destacando que uma abordagem esperar para ver não foi inferior à cardioversão precoce para alcançar um retorno ao ritmo sinusal em 4 semanas
Jaakkola et al.	2019	Etiology of Minor Troponin Elevations in Patients with Atrial Fibrillation at Emergency Department-Tropo-AF Study	estudo observacional sobre o diagnóstico e manejo da FA atualmente
Ablefoni et al.	2019	Initial rivaroxaban dosing in patients with atrial fibrillation	estudo observacional e retrospectivo avaliando o uso de Rivaroxaban por pacientes com FA em uma unidade de saúde
Ding et al.	2017	Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: A population-based study	estudo observacional e retrospectivo avaliando o uso de drogas anticoagulantes, especialmente em idosos e grupos de risco.

## DISCUSSÃO

### MANEJO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Primeiramente, para o manejo da FA deve ser avaliado a estabilidade clínica do paciente e avaliar e tratar as causas reversíveis. A cardioversão imediata é indicada no paciente hemodinamicamente instável. Em uma análise sistemática, visando analisar indiretamente e classificar drogas antidisrímicas para cardioversão farmacológica de fibrilação atrial de início recente e flutter atrial em emergência, os autores DeSouza et al.<sup>7</sup> verificaram que a cardioversão farmacológica de fibrilação atrial de início recente dentro de 4 horas, não possui evidências suficientes para determinar qual tratamento é superior.

No estudo de Gulizia et al.<sup>8</sup> na alta hospitalar, os *NOACs* foram prescritos em 81,7% dos pacientes com FA não valvar, podendo ser associado a disseminação de

*NOACs*, cuja prescrição em pacientes com FA não valvular atualmente é semelhante à dos antagonistas da vitamina K (41,1% vs. 40,6%).

Pacientes com fibrilação atrial sintomática de início recente comumente são submetidos à restauração imediata do ritmo sinusal por meio de cardioversão elétrica ou farmacológica. Entretanto, ainda procura-se entender se a restauração imediata do ritmo sinusal é necessária, visto que, a FA normalmente acaba de forma espontânea<sup>9</sup>.

Stiell et al.<sup>10</sup>, compararam a conversão em ritmo sinusal entre a cardioversão farmacológica seguida por cardioversão elétrica (choque com drogas) e somente a cardioversão elétrica (apenas choque). Os autores verificaram que o choque medicamentoso e somente o choque foram muito eficazes, rápidas e seguras na restauração do ritmo sinusal para indivíduos em emergência com FA aguda, prevenindo a necessidade de voltar ao hospital. A infusão de drogas foi efetiva para 50% dos pacientes e preveniu a sedação processual intensiva de recursos necessária para a cardioversão elétrica. Não foram encontradas diferenças significativas entre as posições anterolateral e anteroposterior das pás para cardioversão elétrica. O controle imediato do ritmo para pacientes com FA aguda leva a ótimos resultados.

Pluymaekers et al.<sup>11</sup>, como alternativa, propõe uma abordagem de esperar, monitorando os sintomas e sinais vitais, administração de medicação de controle da frequência e cardioversão retardada se a fibrilação atrial não remitir em 48 horas. Dessa maneira, é possível verificar se a administração de outras medicações e cardioversão imediata são necessárias, utilizando somente se necessário para evitar a hospitalização e o tratamento excessivo. Além disso, os autores destacam que, pacientes com alto risco de AVE deve ser tratado com anticoagulação prévia, iniciado antes ou imediatamente após a cardioversão.

Estratégias para controlar o ritmo ou frequência podem ser eficientes para aliviar os sintomas, no entanto, não existe um consenso sobre a superioridade na redução quando comparado um com o outro. No entanto, é possível apontar que as medidas de controle do ritmo têm resultados mais eficientes para evitar a mortalidade, principalmente em indivíduos com mais de 65 anos e insuficiência cardíaca. Além disso, algumas doenças pré-existentes, como hipertireoidismo, síndrome coronariana aguda e doença obstrutiva pulmonar crônica exacerbada (DPOC) podem estar ligadas ao desenvolvimento de uma crise de FA. Portanto, o reconhecimento e o tratamento dessas patologias são importantes para a evolução clínica correta, visto que, a arritmia atrial

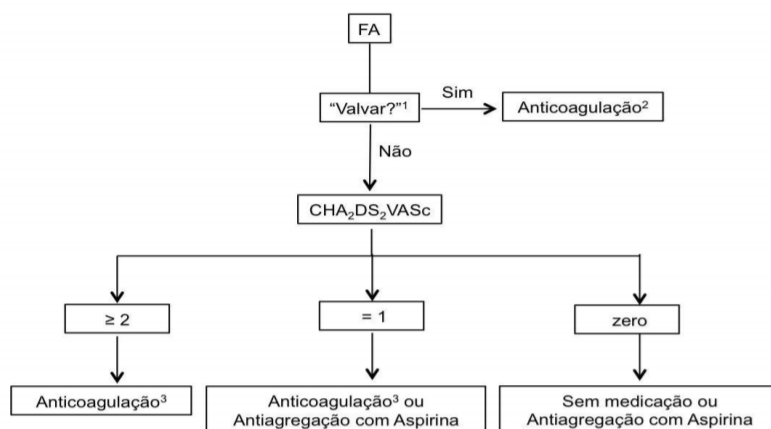
pode ser uma manifestação secundária à doença principal<sup>12</sup>.

O manejo inicial da FA é determinado pelas condições hemodinâmicas do paciente. Na presença de instabilidade hemodinâmica, deve-se realizar cardioversão elétrica imediata. Na ausência de instabilidade hemodinâmica, deve-se avaliar a necessidade de (1) anticoagulação, (2) controle da frequência cardíaca, (3) cardioversão para ritmo sinusal<sup>13</sup>.

FA ligada à bradicardia estável hemodinamicamente deve-se suspender/diminuir medicações cronotrópicas, além de investigar a etiologia e analisar a necessidade de marcapasso cardíaco. Para a decisão de anticoagulação, deve-se levar em consideração os escores de risco de tromboembolismo e de sangramento, além da possibilidade de utilização correta da medicação e de seguimento clínico adequado <sup>14</sup>.

Indica-se que a tomada de decisão, deve ser integrada entre a equipe multidisciplinar, paciente e/ou familiares. A FA normalmente está ligada a outras doenças, e nesse sentido, deve-se buscar, sobretudo, a qualidade de vida do paciente. Além disso, de acordo com as diretrizes do Congresso virtual da ESC 2020<sup>9</sup>, a anticoagulação de preferência deve ser pelos DOACs para todos os homens com escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc maior de 2 pontos e mulheres maior de 3 pontos. Escores de risco de sangramento não servem para tomada de decisão e sim para orientar o seguimento (fluxograma 1 e 2).

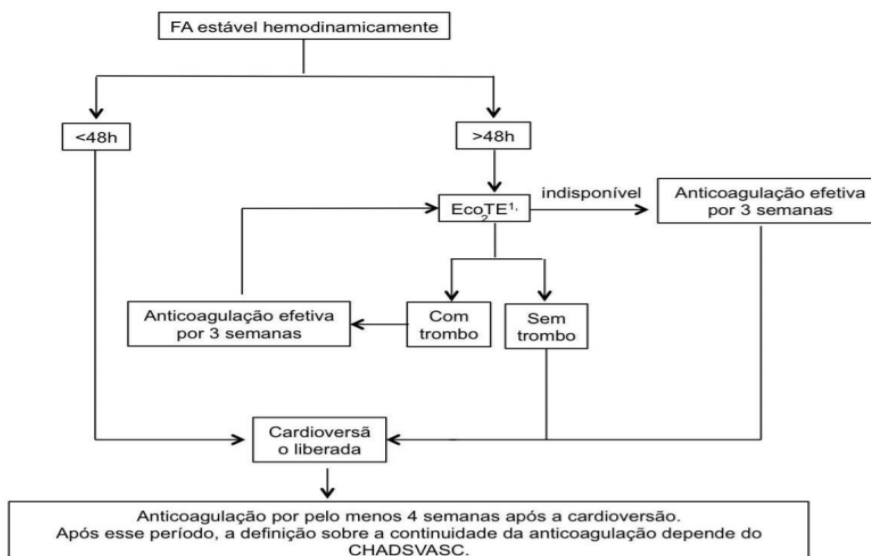
Fluxograma 1 – Uso de anticoagulantes



Fonte: Associação beneficente Síria<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Associada à valvopatia significativa ou prótese valvar cardíaca. <sup>2</sup> Utilizar Antagonistas da Vitamina K. Os novos DOACs não devem ser usados. <sup>3</sup>Antagonistas da vitamina K ou novos DOACs podem ser usados.

Fluxograma 2 – Análise do risco de tromboembolismo antes de cardioversão eletiva para ritmo sinusal



Fonte: Associação beneficente Síria<sup>13</sup>

Para a cardioversão, deve-se utilizar NOACs ou varfarina por pelo menos três semanas ou ecocardiograma transesofágico sem evidência de trombo, feito a qualquer momento após o início da anticoagulação. Sendo assim, deve-se manter a anticoagulação após cardioversão, mesmo em casos em que o paciente estiver em ritmo sinusal, com necessidade de ser reavaliado para suspender a longo prazo. Em relação a ablação, é desnecessário parar a anticoagulação ou fazer ponte com varfarina. A manutenção da anticoagulação após ablação é de no mínimo dois meses, dependendo do escore de CHA2DS2-VASc. Deve ser oferecido ablação como primeira opção terapêutica após uma falha de tratamento com antiarrítmicos ou com suspeita de taquicardiomiopatia por FA. Em casos que envolvem, após a angioplastia, com qualquer tipo de *stent*, o AAS deve ser mantido, assim como, deve continuar dupla terapia com P2Y12 (de preferência clopidogrel) e NOAC por até um ano. Em casos em que o risco de trombose de *stent* é baixo e o risco de sangramento é alto, é possível optar pela suspensão da terapia antiplaquetária após seis meses e manter somente NOAC<sup>9</sup>.

## MECANISMO DE AÇÃO DO RIVAROXABAN

A rivaroxabana é um inibidor oral direto do fator Xa (fator X ativado). O fator Xa é produzido por meio das vias de coagulação intrínseca e extrínseca e é a etapa limitadora da taxa na propagação da geração de trombina. Na verdade, o fator Xa pode



ser um alvo melhor do que a trombina porque tem menos funções fora da coagulação; assim, a inibição do fator Xa pode causar menos efeitos colaterais. A rivaroxabana atua como um anticoagulante ao inibir seletiva, direta e reversivelmente o fator Xa livre e associado ao coágulo no plasma humano, sem se ligar à antitrombina. Isso resulta na inibição da conversão do fator II (protrombina) em fator IIa (trombina). A rivaroxabana é 100.000 vezes mais seletiva para o fator Xa do que outras proteases biológicas, como trombina, plasmina, fator VIIa, fator IXa e proteína C ativada, sem efeito direto na agregação plaquetária. A rivaroxabana é bem tolerada, com perfil farmacocinético previsível, sem a necessidade de monitoramento laboratorial<sup>15</sup>.

A rivaroxabana é bem tolerado em indivíduos humanos saudáveis, com rápido início de ação e farmacodinâmica e farmacocinética proporcionais à dose. Após administração oral, o rivaroxaban é absorvido rápida e quase completamente. As concentrações plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) são atingidas e a biodisponibilidade é de 80% –100% com a dose de comprimido de 10 mg<sup>15</sup>. Aproximadamente 90% do rivaroxaban está ligado às proteínas e seu volume de distribuição é de cerca de 1,36 L/kg. A rivaroxabana não possui metabólitos circulantes ativos importantes e é metabolizada no fígado pela isoenzima 3A4 do citocromo P450. Tem um processo de excreção de modo duplo por eliminação renal e uma pequena quantidade por via fecal e biliar<sup>16</sup>.

Aproximadamente 14% -31% da droga é excretada inalterada na urina. A meia-vida de eliminação da rivaroxabana, em doses que variam de 5 mg a 30 mg duas vezes ao dia, é de 5 a 9 horas. Quando administrado a pacientes > 75 anos de idade, pacientes com insuficiência renal (depuração da creatinina abaixo de 50 mL/minuto), pacientes com baixo peso corporal (<50 kg) e pacientes com doença hepática moderada, a rivaroxabana foi associada à redução da depuração renal, maior concentração (AUC) e aumento da inibição do fator Xa, indicando que ajustes posológicos podem ser necessários para esses pacientes<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

O controle dos sintomas e a prevenção de complicações maiores, como tromboembolismo, são os dois principais objetivos do tratamento eficaz da FA. Na prevenção de AVE e embolia sistêmica, as diretrizes recomendam os *NOACs* nos quais a terapia anticoagulante é indicada.

A rivaroxabana é um NOAC aprovado e indicado para reduzir o risco de AVC e

embolia sistêmica em pacientes com FA não valvular e demonstrou ser não inferior a outros medicamentos. A rivaroxabana demonstrou segurança e eficácia, devendo ser usada com cautela em pacientes com comorbidades, incluindo insuficiência renal, diabetes mellitus ou idade avançada.

## REFERÊNCIAS

1. Paana T, Jaakkola S, Bamberg K, Saraste A, Tuunainen E, Wittfooth S et al. Cardiac troponin elevations in marathon runners. Role of coronary atherosclerosis and skeletal muscle injury. The MaraCat Study. *International Journal of Cardiology*. 2019;295:25-28.
2. Sarabanda A. Healthcare Utilization and Costs Reduction after Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation in the Brazilian Private Healthcare System. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019; 113(2):1-10.
3. Lee K, Noaman A, Vaswani A, Gibbins M, Griffiths M, Chapman A et al. Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(1):110e8-110e21.
4. Cardoso R, D'Avila A. Anticoagulantes Orais Diretos Ininterruptos em Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial: Pronto para a Prática Clínica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020; 114(3):1-10.
5. Bianco I, Silva G, Forno A, Nascimento H, Lewandowski A, Pereira E et al. Risco de Fibrilação Atrial após Ablação de Flutter Dependente de Istmo Cavo-Tricuspídeo: Vale a Pena Fazer a Ablação da FA Simultaneamente?. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020; 114(5):1-10.
6. Rocha Pinto C, Teodoro Bueno E, Sousa Coutinho Ferreira Pires T, Souza Brito B, Innocencio Póvoa de Castro P, Cezario Costa Reis B. Uso de Novos Anticoagulantes em pacientes com Fibrilação Atrial. *Revista de Saúde*. 2020;11(2):20-24.
7. deSouza I, Tadrous M, Sexton T, Benabbas R, Carmelli G, Sinert R. Pharmacologic Cardioversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation and Flutter in the Emergency Department: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. 2020;76(1):14-30.
8. Gulizia M, Cemin R, Colivicchi F, De Luca L, Di Lenarda A, Boriani G et al. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study. *EP Europace*. 2018;21(2):230-238.
9. Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J., Blomstro 'm-Lundqvist, C., Boriani, G. and Castella, M., 2020. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 42(5):1-125.
10. Stiell I, Sivilotti M, Taljaard M, Birnie D, Vadeboncoeur A, Hohl C et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *The Lancet*.

- 2020;395(10221):339-349.
11. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder J, Lenderink T, Widdershoven J et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1499-1508.
  12. Magliari R, Alencar Neto J. Como gerenciar a fibrilação atrial no Departamento de Emergência: uma crítica Avaliação. *J Cardiac Arrhythmias*. 2020;33(1):55-66.
  13. Associação beneficente Síria. Protocolo Assistencial de Fibrilação Atrial. hcor [Internet]. 2020 [cited 20 January 2021];1(1):1-32. Available from: <https://www.hcor.com.br/area-medica/wp-content/uploads/2020/11/7.-Protocolo-Fibrila%C3%A7%C3%A3o-Atrial-compactado.pdf>
  14. Jaakkola S, Paana T, Nuotio I, Kiviniemi T, Pouru J, Porela P et al. Etiology of Minor Troponin Elevations in Patients with Atrial Fibrillation at Emergency Department—Tropo-AF Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(11):1963.
  15. Ablefoni K, Buchholz A, Ueberham L, Hilbert S, Dages N, Husser D et al. Initial rivaroxaban dosing in patients with atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2019;42(10):873-880.
  16. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, Fastbom J, Ljungdahl M, Qiu C. Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: A population-based study. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:173-178.

# METFORMINA EM RENAIIS CRÔNICOS E RISCO DE ACIDOSE LÁTICA

## *METFORMIN IN CHRONIC KIDNEY PATIENTS AND RISK OF LACTIC ACIDOSIS*

*Helton P. Rocha<sup>1</sup>; Flávio E. F. Morgado<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[drheltonporcinorochoa@gmail.com](mailto:drheltonporcinorochoa@gmail.com);

<sup>2</sup>Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[flaviomorgado@unifeso.edu.br](mailto:flaviomorgado@unifeso.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** A indicação dos medicamentos antidiabéticos é determinante para maximizar os impactos benéficos de uma glicemia sérica bem controlada. Em situações bem específicas como nos pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) com Ritmo de Filtração menor do que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> há a indicação de redução progressiva do uso da droga proporcionalmente ao avanço da DRC até a sua descontinuação. **Metodologia:** Esta revisão bibliográfica utilizou a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes e Diretriz Americana de Doença Renal Crônica além das plataformas PUBMED e BVS para encontrar artigos que possuam os termos “metformin acidosis lactic kidney” no título, publicados nos últimos 5 anos, com o intuito de esclarecer a ação da metformina e seu efeito nos eventos de acidose láctica. **Resultados:** Os diversos estudos avaliaram a manutenção o uso da metformina nos diferentes estágios da doença renal crônica associando os riscos e benefícios entre a manutenção do controle glicêmico com o uso da droga versus o aumento do risco de desenvolvimento de acidose láctica. **Conclusão:** Há muita divergência sobre o tema na literatura mundial já que a metformina é inteiramente eliminada pelos rins e o aumento de sua concentração sérica pode produzir um desvio energético do piruvato em lactato gerando um potencial risco de acidose láctica metformina induzida. Os estudos avaliados concluem que a metformina deve ser reduzida a partir de frações de excreção menores do que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, descontinuada quando a filtração renal for igual ou menor à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> devido ao risco aumentado de acidose láctica mas seu uso ainda é inconclusivo para pacientes em uso de diálise.

**Descritores:** metformina; acidose láctica; doença renal crônica.

### ABSTRACT

**Introduction:** The indication of antidiabetic drugs is crucial to maximize the

beneficial impacts of a well-controlled blood glucose. In very specific situations, such as patients with Chronic Kidney Disease (CKD) with a Filtration Rate of less than 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>, there is an indication of progressive reduction in the use of the drug in proportion to the advance of CKD until its discontinuation. **Methodology:** This literature review used the Brazilian Diabetes Society Guideline and the American Chronic Kidney Disease Guideline in addition to the PUBMED and BVS platforms to find articles that have the terms “metformin acidosis lactic kidney” in the title, published in the last 5 years, with the to clarify the action of metformin and its effect on lactic acidosis events. **Results:** Several studies have evaluated the maintenance of metformin use at different stages of chronic kidney disease, associating the risks and benefits between maintaining glycemic control with the use of the drug versus an increased risk of developing lactic acidosis. **Conclusion:** There is a lot of divergence on the subject in the world literature since metformin is entirely eliminated by the kidneys and the increase in its serum concentration can produce an energetic deviation of pyruvate in lactate, generating a potential risk of metformin-induced lactic acidosis. The evaluated studies conclude that metformin should be reduced from excretion fractions smaller than 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, discontinued when renal filtration is equal to or less than 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> due to increased risk of lactic acidosis but its use is still inconclusive for patients on dialysis.

**Keywords:** *metformin; acidosis lactic; chronic kidney disease*

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica envolve uma série de fatores que contribuem para uma diminuição da função renal através da destruição dos néfrons, possuindo como causa múltiplas etiologias, dentre elas, a nefropatia diabética, causada pela lesão do órgão por conta dos altos valores glicêmicos, capazes de modificar sua estrutura funcional.<sup>1</sup> A classificação atual da doença renal crônica (DRC), independentemente da etiologia, é baseada no Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) (Tabela 1) e na excreção urinária de albumina (EUA) (Tabela 2), a relação desses dois parâmetros tem relação direta com desfechos renais adversos e com a mortalidade, dessa forma, necessitando da discussão dos cuidados específicos desse grupo de pacientes.<sup>2</sup> A DRC é definida pela queda progressiva do RFG abaixo dos valores considerados normais por um período superior à três meses, sendo classificada em cinco diferentes estágios, sendo um deles subdividido em outros dois.<sup>1 2</sup>

Tabela 1: Classificação da doença renal crônica segundo o Ritmo de Filtração Glomerular

**RFG – Classificação da DRC**

RFG estágios	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Classificação
<b>G1</b>	>90	Normal
<b>G2</b>	60-89	Leve
<b>G3a</b>	45-59	Moderada leve
<b>G3b</b>	30-44	Moderada severa
<b>G4</b>	15-29	Severa
<b>G5</b>	<15	Insuficiência renal

Fonte: Skyler<sup>1</sup>

Tabela 2: Subclassificação da doença renal crônica segundo a taxa de excreção de albumina

**Albuminúria – Classificação da DRC**

Estágio	Taxa de excreção de Albumina (mg/24h)	Relação albumina/creatinina (mg/mmol)	Relação albumina/creatinina (mg/g)	Classificação
<b>A1</b>	<30	<3	<30	Leve
<b>A2</b>	30-300	3-30	30-300	Moderada
<b>A3</b>	>300	>30	>300	Severa

Fonte: Skyler<sup>1</sup>

Além da elevada EUA como marcador de lesão renal na DRC, outros marcadores glomerulares têm sido avaliados, como a excreção urinária de transferrina, ceruloplasmina, adiponectina, laminina e proteínas podocitárias. No entanto, até o momento nenhuma dessas proteínas mostraram-se superiores à albuminúria.<sup>1 2</sup>

Tendo em vista que a lesão renal, dentre outras causas, pode ser gerada pela diabetes, é comum relacionar o tratamento do doente renal crônico às condutas sugeridas ao paciente diabético, o que envolve drogas hipoglicemiantes capazes de controlar os valores glicêmicos destes pacientes.<sup>2 3</sup>

A metformina tem sido empregada como uma droga praticamente essencial ao tratamento da diabetes, atuando na diminuição da gliconeogênese hepática e por sensibilizar as células do organismo à ação da insulina, com a estimativa de reduzir os valores da glicemia de jejum em até 70 mg/dl.<sup>1 2 3</sup>

Embora seus benefícios sejam bem definidos, seu uso torna-se limitado no

doente renal crônico com RFG inferior à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e absolutamente contraindicado quando o RFG atinge valores abaixo de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Devido à elevação da concentração sanguínea da substância através da incompetência renal em excretar a droga, seu acúmulo no organismo tende a favorecer o surgimento de efeitos adversos, dentre os quais encontra-se a acidose láctica, uma complicação que pode ser fatal.<sup>1 3</sup>

Há uma importante preocupação de que os pacientes renais que fazem uso de metformina possam apresentar aumento do risco de desenvolvimento da acidose láctica (diminuição do pH arterial para menos de 7,35 e hiperlactatemia, definida como uma concentração de lactato plasmático maior do que 5 mmol / L), uma condição metabólica rara, mas com risco de vida considerado alto diante da apresentação clínica do paciente já não favorecer a metabolização ou excreção da droga.<sup>1 2 3</sup>

## **JUSTIFICATIVA**

A contraindicação relativa e absoluta da Metformina no paciente renal crônico com ritmo de filtração glomerular menor que 60 e 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, respectivamente, apoia-se em evidências frágeis de que a droga, exclusivamente, pode favorecer o surgimento de acidose láctica como efeito adverso. Em muitas das principais diretrizes de DRC verifica-se a falta de evidência que sustentem tais afirmativas. Portanto, busca-se identificar a incidência desta complicação no paciente renal crônico em uso da Metformina como objetivo de justificar se a indicação de suspensão da droga é exclusivamente associada ao risco potencial de acidose láctica.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário**

Avaliar as atuais recomendações do uso da Metformina no paciente renal crônico.

### **Objetivo Secundário**

Avaliar a incidência de acidose láctica como efeito adverso da Metformina no paciente renal crônico.

## **MÉTODOS**

Revisão bibliográfica nas plataformas PubMed e BVS, para artigos do tipo Revisão Sistemática (Review no Pubmed), publicados nos últimos 5 anos, contendo os descritores “metformin acidosis lactic kidney”. Na BVS, estes termos foram restritos ao



Título dos artigos. Além destes, também foi empregado as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 e a Diretriz Americana de Insuficiência Renal Crônica KDIGO 2020.

## RESULTADOS

Foram encontrados 22 artigos no PubMed e 18 artigos na BVS (neste caso, para artigos que contenham os três descritores no título). Após a leitura dos resumos destes trabalhos, foram utilizados 15 artigos para compor esta revisão. A Tabela 3 abaixo fornece o quadro sinóptico dos artigos selecionados para esta revisão, indicando sua relevância para a discussão.

Tabela 3: Quadro sinóptico dos artigos utilizados, incluindo sua relevância para esta revisão.

Autor	Ano	Título	Relevância
<a href="#">Alvarez<sup>6</sup></a>	2021	Lactic acidosis incidence with metformin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A retrospective nested case-control study.	Estudo de coorte apresentando risco de Acidose Láctica em pacientes com DRC.
Matyukhin <sup>4</sup>	2020	Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update	Drogas que podem gerar acidose láctica
Chu <sup>7</sup>	2020	Hospitalization for lactic acidosis among patients with reduced kidney function treated with metformin or sulfonylureas.	Mudança no FDA sobre a indicação de metformina.
Kuan <sup>3</sup>	2019	The Association between Metformin Therapy and Lactic Acidosis	Bioquímica do lactato
Li-Zhen <sup>2</sup>	2019	Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review.	Classificação e estratificação da doença renal crônica.
Abdel <sup>5</sup>	2019	Is the use of metformin in patients undergoing dialysis hazardous for life? A systematic review of the safety of metformin in patients undergoing dialysis.	Indicação do uso da metformina em DRC 4 e 5.
Pedrós <sup>10</sup>	2019	Lactic acidosis associated with metformin in patients with moderate to severe chronic kidney disease: study protocol for a multicenter population-based case-control study using health databases.	Utilização da metformina em pacientes com ou sem insuficiência renal.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Relevância</b>
Prabhu <sup>11</sup>	2019	Lactic acidosis due to metformin in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease stage 3–5: is it significant?	Metformina em DRC 4 e 5 com Acompanhamento clínico.
Greco <sup>8</sup>	2019	Sustained low-efficiency dialysis for metformin-associated lactic acidosis in patients with acute kidney injury.	Manejo da acidose láctica.
Lazarus <sup>12</sup>	2018	Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study."	Baixa incidência de acidose láctica em uso da metformina.
Rhee <sup>15</sup>	2018	Further clarifying the relationship between metformin, acute kidney injury and lactic acidosis	Segurança da metformina em pacientes até G3b
Lalau <sup>9</sup>	2017	"Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm."	Condições de acidose láctica relacionada à metformina associada a outras comorbidades.
Bipi <sup>13</sup>	2017	Lactate levels and risk of lactic acidosis with metformin in diabetic kidney disease patients.	Redução da metformina proporcional ao RFG
Skyler <sup>1</sup>	2017	Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes. 2017;66(2):241-55.	Introdução do assunto, definição da patologia
Sipahi <sup>14</sup>	2016	Retrospective analysis of lactic acidosis-related parameters upon and after metformin discontinuation in patients with diabetes and chronic kidney disease.	Descontinuação da metformina versus valores de pH e lactato

Fonte: Elaborado pelo autor.

## DISCUSSÃO

### CICLO ENERGÉTICO DA METFORMINA

A metformina foi estabelecida como medicamento de primeira escolha para o tratamento de pacientes diabéticos tipo 2. A substância reduz as concentrações de glicose sistêmica através da inibição da gliconeogênese no fígado estimulando a utilização de glicose periférica devido a aumentar a sensibilidade à insulina. Durante a

gliconeogênese, o piruvato é posteriormente metabolizado pela enzima piruvato-carboxilase: a metformina reduz a atividade da enzima, o que resulta no aumento da conversão de piruvato em lactato.<sup>2</sup>

O risco de acidose láctica induzida por metformina foi superestimado em anos recentes, podendo eventualmente provocar aumento significativo nas situações de: hipóxia sistêmica (estimulação de glicólise anaeróbica), insuficiência hepática (gliconeogênese reduzida) e/ou redução de função renal excretora (diminuição da excreção de metformina).<sup>3</sup> A acidose láctica só deve ser considerada como metformina induzida se nenhuma outra causa plausível puder ser identificada.<sup>2 3</sup>

### **OUTRAS CAUSAS DE ACIDOSE LÁTICA**

Pacientes com distúrbios agudos, agudo sobre crônico ou com fatores de risco crônicos identificados são, em geral, as pessoas com fatores de risco pré-existentes mais prevalentes para acidose láctica sendo aqueles portadores de insuficiência renal, choque e, com maior destaque, insuficiência hepática. Quando considerando apenas condições agudas, insuficiência renal aguda, choque e hipoglicemia são os fatores mais prevalentes, não sendo possível separar algumas condições agudas relacionadas, como choque e sepse.<sup>4</sup> Há ainda distúrbios gastrointestinais e de desidratação que podem aumentar o risco de acidose láctica por uso de metformina.<sup>3 4</sup>

A acidose láctica pode resultar tanto da falta como do acúmulo de certas substâncias, o primeiro tipo é tipicamente visto na deficiência de tiamina e piridoxina. O último tipo pode ocorrer na intoxicação grave por etanol e metanol e em indivíduos tratados com medicamentos antirretrovirais, linezolidina ou propofol.<sup>4</sup>

A prevalência de acidose láctica relacionada à metformina é rara (<10 casos por 100.000 paciente-ano), além disso, o risco de mortalidade parece dependente da dose.<sup>4</sup> <sup>5</sup> Abdel<sup>5</sup> em estudo observacional sobre o uso de metformina em pacientes com doença renal crônica avançada (estágio 5) identificaram que doses >1000 mg/dia estavam associadas ao maior risco de mortalidade, sem incluírem pacientes em diálise ou aqueles com diminuição da dose de metformina.<sup>5</sup>

### **RISCOS VERSUS BENEFÍCIOS DA METFORMINA**

A metformina tem benefícios clínicos para pacientes com diabetes em diálise devido ao seu efeito anti-hiperglicêmico e cardioprotetor. O uso de metformina foi associada à redução da mortalidade em pacientes com DRC e até o momento, não

houve avaliação abrangente do uso e segurança da metformina em pacientes com doença renal em estágio terminal em uso de diálise, que poderia guiar a tomada de decisão clínica ou pesquisas adicionais nesta área.<sup>5 6</sup>

Embora haja evidências laboratoriais de que a metformina aumenta os níveis de ácido láctico, o significado clínico dessas anormalidades laboratoriais permanece obscuro. Frequentemente, ocorreram casos de acidose láctica no contexto de outras doenças crônicas que podem ser a causa mais provável de acidose láctica como na insuficiência cardíaca ou na hepatite. Além disso, Chu<sup>7</sup>, não observou aumento estatisticamente significativo nos relatórios do Sistema de Relatórios de Eventos Adversos da FDA para metformina e acidose láctica em comparação com quaisquer outros medicamentos para diabetes após a mudança de 2016 conforme orientação da FDA, dessa forma, reduzindo a relação causa-efeito da metformina nos pacientes que apresentaram quadro de acidose láctica.<sup>7</sup>

Como mecanismo de depuração, a hemodiálise é considerada a terapia de escolha para acidose láctica, pois além de corrigir a acidose e remover ácido láctico, também permite a depuração eficiente da metformina, dadas as propriedades farmacocinéticas da droga. Além disso, repartição de drogas do compartimento de distribuição para o plasma é mais lento do que a depuração renal. Assim, não inesperadamente, há um aumento rebote nos níveis de lactato em pacientes com acidose láctica que haviam sido tratados com sessões curtas de diálise convencional.<sup>8</sup>

Nesse sentido, a metformina necessita de uma concentração mínima suficiente para desencadear acidose láctica, ou que o paciente experimente o acúmulo de metformina por tempo suficiente para desenvolver acidose láctica. Um grande número de elementos deve, portanto, ser considerado para concluir que o aumento do lactato é diretamente relacionado com o uso da metformina.<sup>5 9</sup>

Em resumo, a associação entre a metformina e seus efeitos sobre o metabolismo do lactato podem ser avaliados de forma confiável apenas por análise da concentração de metformina, levando em consideração o intervalo de tempo entre a ingestão de metformina e a nova coleta.<sup>9</sup>

## **DESCONTINUAÇÃO DA METFORMINA**

A recomendação para pacientes com RFG entre 30 e 60 mL/min já foi debatida, em estudos conduzidos por Pedrós<sup>10</sup> e, analisando o risco de acidose láctica, não mostraram aumento de risco com uso de metformina.<sup>10</sup>

São escassas as informações sobre pacientes com insuficiência renal, e estudos observacionais que apresentam aumento da incidência de acidose láctica quando expostos à metformina em paralelo ao grau de comprometimento da função renal, com aumento de risco por seu uso. Um estudo realizado por Abdel<sup>5</sup>, encomendado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para avaliar o uso e segurança da metformina na prática clínica real em pacientes com ou sem insuficiência renal, mostrou risco maior de acidose láctica em usuários de metformina do que aquele obtido quando outro agente redutor de glicose é empregado.<sup>5 9 10</sup>

Prabhu<sup>11</sup>, efetuando estudo com 40 pacientes encontrou níveis normais de lactato plasmático no estágio de DRC 3. O lactato plasmático foi considerado normal em 90,9% e 80% dos pacientes em estágios 4 e 5, respectivamente. No geral, foram encontrados índices elevados de lactato em 3/40 (7,5%), menor do que o observado em pacientes com outros fatores de risco para acidose láctica.<sup>11</sup>

Lazarus<sup>12</sup> diverge parcialmente a associação entre o uso de metformina e acidose em 258.539 pacientes, segundo o estudo, descobriu-se que os usuários atuais de metformina com RFG menor que 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> apresentaram maior risco de acidose láctica, definido por concentração de lactato plasmático maior que 5 mmol/L (45 mg/dL), em comparação com não usuários de metformina. (HR ajustado, 6,37; IC 95%, 1,48-27,5).<sup>12</sup>

A medição dos níveis plasmáticos e eritrocitários de metformina e o monitoramento frequente dos níveis de lactato podem fornecer limites de segurança para o uso de metformina na DRC, sugerindo que a metformina é de fato o antidiabético oral mais seguro na DRC, podendo haver necessidade de liberalizar a redução da dose de metformina na DRC.<sup>13</sup>

Dentre os pacientes cujas medidas de acompanhamento estavam disponíveis (n=30), uma comparação das medidas tomadas antes e depois da descontinuação da metformina revelou uma diminuição significativa nos níveis médios de lactato (de 2,20 para 1,85 mmol / L, p = 0,002) e a mudança de lactato ao longo do tempo também foi evidente quando ajustado para os valores do RFG ou seguindo níveis de creatinina sanguínea (p=0,003 para cada). Nenhuma diferença significativa foi observada no pH do sangue em 2-3 semanas de interrupção da metformina em comparação com a avaliação inicial (p=0,510; quando ajustado para os valores de RFG, creatinina ou ambos (p=0,363, p=0,367 e p=0,370, respectivamente). Os valores de bicarbonato sérico e o excesso de

base também não mostraram alterações significativas da linha de base após a interrupção da metformina ( $p = 0,894$  para cada).<sup>14</sup>

Além disso, uma grande proporção de pacientes com DRC têm condições predisponentes de acidose láctica (por exemplo, infecção e/ou sepse, insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio) que elevam ainda mais o risco de acidose.<sup>13</sup>

14 15

Recente revisão sistemática conduzida por Rhee<sup>15</sup>, concluiu que evidências limitadas sugerem que a metformina não afeta substancialmente os níveis de lactato quando o RFG é  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$  e que não foi observado um vínculo consistente entre metformina e acidose láctica nas evidências disponíveis.<sup>15</sup>

## CONCLUSÃO

Do ponto de vista da saúde pública, os benefícios potenciais de usar metformina para pacientes com DM e DRC são diversas, principalmente no controle glicêmico, dado o número crescente de pessoas afetadas por ambas doenças em todo o mundo. A metformina é a terapia de primeira linha para DM tipo 2 devido ao seu custo-benefício e favorável perfil de efeitos adversos.

Durante o estudo, a formação do lactato através do desvio energético da conversão de piruvato associado à redução do ritmo de filtração glomerular gera desequilíbrio do lactato sérico. Ao passo que a DRC avança, a metformina permanece em maior concentração sanguínea propiciando aumento do lactato e, dessa forma, aumentando as chances de um evento de acidose láctica metformina induzida. No entanto, condições prévias ao uso da medicação podem ocasionar eventos de acidose com maior prevalência como nos casos de insuficiência cardíaca ou insuficiência hepática do que àqueles decorridos do uso exclusivo da metformina.

Evidencia-se que não há aumento significativo do lactato em pacientes G3, desde que haja controle glicêmico ou que não apresentem outras comorbidades descompensadas que então contraindique a manutenção da metformina e ainda, a dose deve ser ajustada de acordo com o estágio da DRC e suspensa ao atingir o estágio G4. Conclui-se que o uso da metformina em pacientes renais crônicos precisa ser mais esclarecido diante da vasta literatura inconclusiva, poucos estudos randomizados e pelo vasto emprego de medicação alternativa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Skyler JS, [George LB](#), [Ezio B](#), [Tamara D](#), [Robert HE](#), [Leif G](#), et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
2. Li-Zhen L, [Xu Y](#), [Zhuang X](#), [Hong S](#), [Wang Z](#), [Dobs AS](#), et al. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(5):e023014
3. Kuan IHS, Savage RL, Duffull SB, Walker RJ, Wright DFB. The Association between Metformin Therapy and Lactic Acidosis. *Drug Saf*. 2019 Dec;42(12):1449-1469
4. Matyukhin I, Patschan S, Ritter O, Patschan D. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):523-531
5. Abdel SC, [Jane EC](#), [Garry GG](#), [Sophie LS](#), [Greg S](#), [Mark H](#), et. al. Is the use of metformin in patients undergoing dialysis hazardous for life? A systematic review of the safety of metformin in patients undergoing dialysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Dec;95(12):2772-2783
6. [Alvarez CA](#), [Ethan AH](#), [Mary JVP](#), [Darren KM](#), [Sean H](#), [Richard TM](#), et al. Lactic acidosis incidence with metformin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A retrospective nested case-control study. *Endocrinol Diab Metab*. 2021;4:e00170
7. Chu PY, [Amber JH](#), [Jonathan C](#), [Marie RG](#), [Adriana MH](#), [Robert AG](#), et al. Hospitalization for lactic acidosis among patients with reduced kidney function treated with metformin or sulfonylureas. *Diabetes care* 43.7 (2020): 1462-1470.
8. Greco P, [Giuseppe R](#), [Umberto M](#), [Elena F](#), [Filippo F](#), [Carlo L](#), et al. "Sustained low-efficiency dialysis for metformin-associated lactic acidosis in patients with acute kidney injury." *Journal of nephrology* 32.2 (2019): 297-306.
9. Lalau JD, [Farshad K](#), [Alessandro P](#), [Mette MC](#), [Marc EDB](#), [Nicolas W](#). "Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 19.11 (2017): 1502-1512.
10. Pedrós C, [Mónica Á](#), [Ainhua GL](#), [Marcela M](#), [Rosa M](#), [ALIMAR-C2 Study Group](#). "Lactic acidosis associated with metformin in patients with moderate to severe chronic kidney disease: study protocol for a multicenter population-based case-control study using health databases." *BMC nephrology* 20.1 (2019): 1-8.
11. Prabhu RA, [Aswani SM](#), [Shankar PN](#), [Dharshan R](#), [Vasudeva G](#). "Lactic acidosis due to metformin in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease stage 3–5: is it significant?" *International urology and nephrology* 51.7 (2019): 1229-1230.
12. Lazarus B, [Aozhou W](#), [Jung IS](#), [Yingying S](#), Alexander [GC](#), [Alex S](#), et al. "Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study." *JAMA internal medicine* 178.7 (2018): 903-910.
13. Bipi PK, [Jacob G](#), [Gomathy S](#), [Noble G](#), [Sajeev K](#), [Mohandas MK](#). Lactate levels and risk of lactic acidosis with metformin in diabetic kidney disease patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(6):1356.
14. Sipahi S, [Yalcin S](#), [Seyyid BA](#), [Ahmed BG](#), [Mehmet Y](#), [Ulku Y](#), et al. "Retrospective



- analysis of lactic acidosis-related parameters upon and after metformin discontinuation in patients with diabetes and chronic kidney disease." *International urology and nephrology* 48.8 (2016): 1305-1312.
15. Rhee CM and Kamyar KZ. "Further clarifying the relationship between metformin, acute kidney injury and lactic acidosis." *Nature Reviews Nephrology* 14.1 (2018): 70-70.

# INFLUÊNCIA DO METAMIZOL NA MIELOPOIESE DE RATOS WISTAR

## INFLUENCE OF METAMIZOLE ON MYELOPOIESIS IN WISTAR RATS

Letícia F. Lopes<sup>1</sup>, Marcel Vasconcellos<sup>2</sup>

1 Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[leticiaflopes06@gmail.com](mailto:leticiaflopes06@gmail.com)

2 Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[marcelvasconcellos@unifeso.edu.br](mailto:marcelvasconcellos@unifeso.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** O metamizol apresenta ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória. **Objetivos:** Verificar a ocorrência de efeitos adversos com uso do metamizol em ratos Wistar. **Métodos:** Foram utilizados 12 ratos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, com idade de 3 meses e peso médio de  $300 \pm 20$  g, mantidos sob ciclo circadiano, temperatura ambiente ( $22 \pm 2$  °C), e cuidados de higiene e alimentação no Laboratório de Ciência Animal do UNIFESO. Os animais foram distribuídos randomicamente em três grupos: Grupo Controle (GC, n = 4), com aplicação parenteral de 1 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, uma vez ao dia, por via IP, hemograma, mielograma e histologia da medula óssea aos 5 dias; Grupo Dose Mínima Recomendada (GDmin., n = 4), aplicação parenteral de 150 mg/kg de metamizol uma vez ao dia, por via IP, hemograma, mielograma e histologia da medula óssea aos 5 dias; Grupo Dose Máxima Tolerada (GDmáx., n = 4), aplicação parenteral de 600 mg/kg metamizol uma vez ao dia, por via IP, hemograma, mielograma e histologia da medula óssea aos 5 dias. **Resultados:** Após 5 dias, observou-se a redução de 36,4% na contagem dos leucócitos, 43,8% de redução nos neutrófilos segmentados e 34,3% dos linfócitos, nos animais submetidos a dose máxima tolerada (600 mg/kg). Na análise histológica da medula óssea não foram observados achados patológicos. **Conclusões preliminares:** Embora incipientes, os resultados sugeriram influência do metamizol na mielopoiese de ratos Wistar, submetidos a dose de 600 mg/kg, uma vez ao dia.

**Descritores:** “Dipirona” “Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos” “Agranulocitose” “Ratos Wistar”.

### ABSTRACT

**Introduction:** Metamizole has analgesic, antipyretic and anti-inflammatory action. **Aims:** To verify the occurrence of adverse effects with the use of metamizole in Wistar rats. **Methods:** Twelve Wistar rats (*Rattus norvegicus*), aged 3 months and mean

weight of  $300 \pm 20$  g, kept under a circadian cycle, room temperature ( $22 \pm 2$  °C), and hygiene and food care in the Laboratory were used of Animal Science at UNIFESO. The animals were randomly divided into three groups: Control Group (CG,  $n = 4$ ), with parenteral administration of 1 ml of 0.9% sodium chloride solution, once a day, via IP, blood count, myelogram and bone marrow histology at 5 days; Minimum Recommended Dose Group (MRG,  $n = 4$ ), parenteral administration of 150 mg/kg of metamizole once a day, IP route, complete blood count, myelogram and bone marrow histology at 5 days; Maximum Tolerated Dose Group (MTG,  $n = 4$ ), parenteral administration of 600 mg/kg metamizole once a day, via IP, blood count, myelogram and bone marrow histology at 5 days. **Results:** After 5 days, there was a reduction of 36.4% in leukocyte count, 43.8% reduction in segmented neutrophils and 34.3% in lymphocytes, in animals submitted to the maximum tolerated dose (600 mg/kg). In the histological analysis of the bone marrow, no pathological findings were observed. **Preliminary conclusions:** Although incipient, the results suggested the influence of metamizole on the myelopoiesis of Wistar rats, submitted to a dose of 600 mg/kg, once a day. **Keywords:** “Dipyrone” “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” “Agranulocytosis” “Wistar rats”.

## INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), constituem um grupo heterogêneo de medicações, sendo em sua maioria ácidos orgânicos com ação analgésica, antitérmica e antiinflamatória. Esses medicamentos são amplamente usados para combater a febre e a dor aguda ou crônica.

O presente estudo destaca o metamizol, um derivado pirazolônico sintetizado na Alemanha pela Hoechst AG em 1920 e comercializado sob o nome de Dipirona®. O fármaco apresenta propriedades analgésicas, antipiréticas e antiespasmódicas. Por sua baixa toxicidade e elevada eficácia, tornou-se o analgésico não opioide mais popular, sendo utilizado na dor pós-operatória, dor oncológica e em pacientes com quadro clínico de enxaqueca ou cólica<sup>1,2,3,4</sup>.

O mecanismo de ação do metamizol não se encontra inteiramente elucidado. No entanto, acredita-se que seja semelhante aos demais antiinflamatórios não esteroidais, os quais inibem a enzima cicloxigenase (COX), interferindo na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas E2, prostaciclina e tromboxanos, combatendo, assim, a inflamação, a dor e a febre. Alguns estudos sugeriram a participação do sistema imunológico e toxicidade direta em células progenitoras da medula óssea<sup>5</sup>.

A partir de 1922, o metamizol foi introduzido no Brasil (Novalgina®) e sua produção cresceu até a década de 70, quando foram então, relatados casos graves de agranulocitose, uma condição clínica de déficit imunológico potencialmente fatal (7 a 25% dos casos). Em consequência, cerca de 30 países, entre eles Estados Unidos, Reino Unido, Suécia e Índia, proibiram sua comercialização, justificada pelo risco aumentado de agranulocitose<sup>3,4</sup>.

Entretanto, dados discrepantes estimaram que a incidência de agranulocitose após uma semana de tratamento é de cerca de apenas 1,1 casos em 1 milhão, o que sugeriu uma possível tendência comercial nas decisões emanadas pelo FDA (*U.S Food and Drug Administration*), com lobby de grandes laboratórios<sup>4,6</sup>.

Considerando a controvérsia no meio científico, investigamos a ocorrência de efeitos adversos numa amostra composta por ratos Wistar hípidos, submetidos a duas doses terapêuticas do fármaco, sob variáveis ambientais controladas.

## OBJETIVOS

Verificar a ocorrência de efeitos adversos com uso do metamizol em ratos da linhagem Wistar.

## MÉTODOS

### CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E DESENHO DO ESTUDO EXPERIMENTAL

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do UNIFESO, sob n.º 518/2020 e encontra-se de acordo com a Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008, bem como em conformidade com os princípios adotados internacionalmente, sobre a utilização, manutenção e proteção de animais de laboratório.

#### Amostra

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados 12 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia* – Berkenhaout, 1769), da linhagem Wistar, com idade de 3 meses e peso médio de  $300 \pm 20$  g, mantidos sob ciclo circadiano, temperatura ambiente ( $22 \pm 2$  °C), e cuidados de higiene e alimentação no Laboratório de Ciência Animal do UNIFESO.

#### Desenho do estudo experimental

Os animais foram distribuídos randomicamente em três grupos:

Grupo Controle (GC, n = 4), com aplicação parenteral de 1 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% uma vez ao dia, via IP, hemograma, mielograma e histologia da

medula óssea aos 5 dias;

Grupo Dose Mínima Recomendada (GD<sub>mín.</sub>, n = 4), aplicação parenteral de 150 mg/kg de metamizol uma vez ao dia, via IP, hemograma, mielograma e histologia da medula óssea aos 5 dias;

Grupo Dose Máxima Tolerada (GD<sub>máx.</sub>, n = 4), aplicação parenteral de 600 mg/kg metamizol uma vez ao dia, via IP, hemograma, mielograma e histologia da medula óssea aos 5 dias.

A posologia recomendada do metamizol para *Rattus norvegicus* é de 50 - 600 mg/kg, vias SC, IV ou IP de 12/12h<sup>7</sup>.

## **EXAMES LABORATORIAIS E COMPLEMENTARES**

### Contagem diferencial de células do mielograma

Durante a necropsia (5º dia), as epífises craniais dos fêmures direito e esquerdo de cada animal foram seccionadas em bisel, seguida da inserção de uma agulha hipodérmica com 0,5 ml de EDTA a 3% no canal medular.

A medula óssea foi aspirada para a confecção de esfregaços corados pelo método panótico rápido.

Sob objetiva de imersão, foi determinada a porcentagem de rubroblasto, pró-rubrócito, rubrócito, metarubrócito, mieloblasto, promielócito, metamielócito, mielócito, bastonete, eosinófilos, basófilo, neutrófilo, linfócito, plasmócito e monócito em um total de 500 células.

Para a identificação das células, foram considerados os aspectos referentes ao diâmetro celular, bem como a morfologia nuclear e citoplasmática.

Ao final, foi calculado o percentual de cada grupo celular e de células eritroides e mieloides maduras. A relação mielóide: eritroide foi calculada dividindo-se o total das células mieloides pelo total das células eritroides.

### Exame histológico

Utilizou-se uma agulha de Jamshidi<sup>TM</sup>. Após a colheita do fragmento, este foi fixado em formaldeído a 10% por 48 horas. Após as fases de desidratação e diafanização, as amostras foram imersas em parafina e colocadas em estufa a 60 °C, por 30 minutos. Os blocos de parafina foram submetidos a cortes de 4 µm de espessura em um micrótomo rotativo. As amostras foram coradas com hematoxilina e eosina (H&E) e os preparados histológicos foram então analisados sob microscopia óptica, com magnificação de 400 vezes, pelo laboratório TECSA<sup>®</sup>, MG, BR.

## RESULTADOS

Durante o período de administração do metamizol, todos os animais apresentaram, à inspeção, aspecto e comportamento compatíveis com a normalidade.

Aos 5 dias, foram colhidas amostras de sangue total (1 ml) por punção da veia jugular dos animais, seguindo-se a eutanásia por sobredose anestésica (Diretriz da Prática de Eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA. Resolução Normativa n.º 37, 2018).

As amostras refrigeradas ( $5 \pm 3^\circ\text{C}$ ), foram enviadas ao laboratório TECSA®, MG, BR para realização de hemograma. **A tabela 1** apresenta a média e desvio-padrão por grupo experimental.

Tabela 1: Valores hematológicos

	<b>GC</b> Média $\pm$ DP	<b>GDmín.</b> Média $\pm$ DP	<b>GDmáx.</b> Média $\pm$ DP	<b>Valores de referência*</b>
Hematócrito %	50,3 $\pm$ 5,25	45,35 $\pm$ 2,56	46,55 $\pm$ 3,19	30,0 – 60,0 %
Hemoglobina g/dL	13,95 $\pm$ 0,90	12,77 $\pm$ 0,44	12,25 $\pm$ 0,61	13,7 – 17,6 g/dL
Hemácias $\times 10^9/L$	9,25 $\pm$ 2,06	7,00 $\pm$ 0,37	7,39 $\pm$ 0,19	3,60 – 13,0 $\times 10^9/L$
VCM fL	55,62 $\pm$ 3,80	65,27 $\pm$ 3,15	61,42 $\pm$ 3,17	48,9 – 57,9 fL
CHCM g/dL	29,45 $\pm$ 2,72	28,47 $\pm$ 0,94	27,00 $\pm$ 2,51	33,0 – 37,7 g/dL
RDW %	12,50 $\pm$ 0,96	15,40 $\pm$ 0,42	13,17 $\pm$ 1,47	11,1 – 15,2 %
Leucócitos $\times 10^9/L$	7,25 $\pm$ 1,24	5,51 $\pm$ 0,94	2,64 $\pm$ 0,58	1,96 – 8,25 $\times 10^9/L$
Neutrófilos $\times 10^9/L$	1,14 $\pm$ 0,30	1,91 $\pm$ 0,99	0,50 $\pm$ 0,30	0,22 – 1,57 $\times 10^9/L$
Linfócitos $\times 10^9/L$	5,86 $\pm$ 1,19	3,17 $\pm$ 0,27	2,01 $\pm$ 0,34	1,41 – 7,11 $\times 10^9/L$
Plaquetas $\times 10^9/L$	706,25 $\pm$ 72,40	856 $\pm$ 84,94	632,25 $\pm$ 188,03	638,0 – 1,177 $\times 10^9/L$
VPM fL	9,97 $\pm$ 1,11	8,36 $\pm$ 0,40	7,62 $\pm$ 0,66	7,0 – 12,0 fL

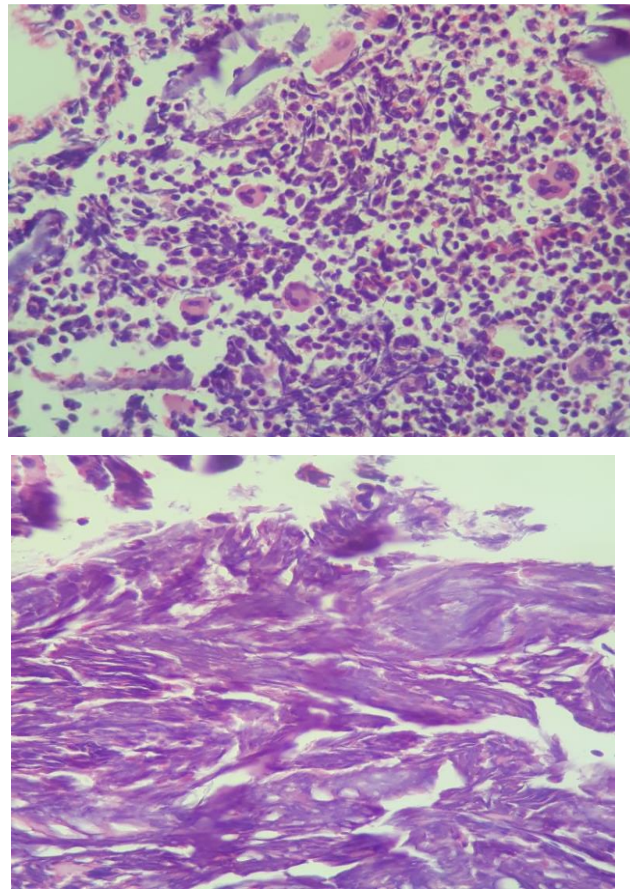
\*Valores de referência (*Rattus norvegicus*): Shah (2019)<sup>9</sup>. DP= Desvio-padrão da média. Fonte: Elaborada pelos autores.

Na série branca, observou-se a redução de 36,4% na contagem dos leucócitos, 43,8% de redução nos neutrófilos segmentados e 34,3% dos linfócitos, nos animais submetidos a dose máxima tolerada (600 mg/kg, uma vez ao dia).

Na análise histológica da medula óssea não foram observados achados patológicos como demonstrado **na figura 1**.



Figura 1: Histologia da medula óssea



A) Os cortes histológicos revelam medula óssea com alta celularidade e típica. B) Grande parte da amostra com celularidade degenerada. No entanto, os achados foram compatíveis com medula óssea hiper celular. Fonte Elaborado pelos autores.

Quanto ao mielograma, este encontra-se em análise, aguardando sua liberação.

## DISCUSSÃO

O presente estudo desenvolvido no Laboratório de Ciência Animal do UNIFESO, utilizou ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), machos, da linhagem Wistar, heterogênicos e mantidos sob condições ambientais controladas.

A espécie foi escolhida por apresentar similaridade biológica com humanos, o que explica sua preferência em estudos de farmacologia.

No entanto, devido à alta taxa metabólica e ausência de vesícula biliar, os ratos apresentam um sistema excretor biliar muito efetivo e uma ligação plasmática com fármacos menos eficiente, o que exige um cuidado maior quando da extrapolação dos resultados experimentais para *anima nobile*<sup>8</sup>.

Dada a facilidade de administração e necessidade de injeções diárias, foi escolhida a via intraperitoneal. Para tanto, foram utilizadas as doses máximas tolerada e



mínima recomendada para a espécie<sup>9</sup>.

Convém mencionar que as doses foram aplicadas inicialmente duas vezes ao dia. No entanto, os primeiros animais de ambos os grupos (150 e 600 mg/kg), submetidos a este protocolo, vieram à óbito, sem que sua causa fosse determinada.

Ainda que essa observação tenha se baseado em poucos animais, ela se mostrou contraditória em relação a bula do fabricante da Dipirona monoidratada, a qual aduziu em estudo pré-clínico, que injeções intravenosas de dipirona em ratos (150 mg/kg, 12x12h) durante um período de 4 semanas, foram toleradas. Nesse estudo, doses mais elevadas causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, assim como também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea. Dessa forma, o protocolo do estudo foi alterado para uma única aplicação diária do fármaco.

Em um estudo de revisão, Andreollo et al (2012), correlacionou o tempo de vida dos ratos com a idade (em anos) dos humanos, concluindo que na idade adulta do rato (3 meses), um dia de vida do animal equivale a 30 dias de vida humana. O período experimental do nosso estudo estendeu-se por cinco dias, correspondendo ao uso do fármaco por 150 dias em humanos (longo prazo)<sup>10</sup>.

O metamizol apresenta propriedades antipiréticas, analgésicas e antiespasmódica. Têm eficácia no tratamento da dor pós-operatória, oncológica, cefaleia e enxaqueca. É o analgésico mais prescrito em lares de idosos alemães e o não opioide preferido administrado durante cirurgia e para a dor pós-operatória na Alemanha<sup>2</sup>.

O metamizol é dotado de efeitos de acordo com a dose. Em dose baixa (10 mg/kg) tem efeito antipirético, em dose mediana (15 a 30 mg/kg) tem efeito analgésico e em dose alta (maior que 50 mg/kg) tem efeito anti-inflamatório e antiespasmódicos. Em doses elevadas em ratos, ou seja, 200 mg/kg tem efeito anticonvulsivante. A posologia do metamizol consiste em 01 comprimido ou 30 gotas a cada 4 ou 6 horas e injeção lenta (3 minutos) diluída em 20 ml 4 a 6 vezes ao dia por via intravenosa, ou ½ a 01 ampola 4 vezes ao dia por via intramuscular<sup>11</sup>.

É detectável após 15 minutos da administração intravenosa e é indetectável após ingestão oral. Apresenta cerca de 85% de biodisponibilidade via oral e leva cerca de 1,2 a 2 horas para atingir as concentrações sistêmicas máximas. Preconiza-se a administração de metamizol em jejum, pois o uso com ou após ingestão de alimentos prejudica sua eficácia. É metabolizado com meia vida de 2-3, 5 horas em 4-

aminoantipirina e formilaminoantipirona, sendo este último o metabólito final. Os metabólitos atravessam a barreira hematoencefálica e são associados a inibidores de potência relativamente baixa das isozimas da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2)<sup>4,11</sup>.

O mecanismo de ação ainda não se encontra elucidado, no entanto, presume-se que realize inibição central e periférica da biossíntese de prostaglandina, através da inibição da isoforma de ciclooxigenase 1 e 2, ativação de receptores canabinoides do tipo 1 e 2<sup>4</sup>. O metamizol está relacionado com a inibição da sinalização do TRPA1 (Transient Receptor potential arkirin 1) a qual o canal iônico correspondente é localizado na membrana plasmática de nociceptores que desempenham papel na transmissão da dor<sup>12</sup>.

A redução de 43,8% na contagem dos neutrófilos segmentados, nos animais submetidos a dose máxima tolerada (600 mg/kg), ainda que não tenham sido submetidos a testes estatísticos, (considerando o tamanho amostral reduzido do estudo), sugeriram forte influência na série granulocítica. A redução (de cerca de 50%) na taxa de leucócitos e linfócitos em comparação com o GC e o GDMín. (150 mg/kg), no entanto, não ficou fora do intervalo de referência da normalidade para a espécie.

A agranulocitose refere-se a uma diminuição na contagem de neutrófilos periféricos inferior a 500 células mm<sup>3</sup> de sangue e pode ocorrer como uma reação adversa aguda e fatal. É provável que seja mediada por processos imunológicos. Cerca de metade dos casos de agranulocitose induzida por metamizol ocorrem na primeira semana<sup>11</sup>. No entanto, a incidência de associação de agranulocitose com uso de dipirona é variável e limitada<sup>2,11</sup>.

A agranulocitose é precedida de febre alta, calafrios, mal-estar, faringite, ulcerações na boca, nariz e garganta e com dificuldade em engolir. Pode apresentar risco de vida e é indicada imediata interrupção da medicação para completa recuperação, além de realizar a contagem de células sanguíneas<sup>13</sup>.

Chaparro et al (2020), citaram que a incidência de agranulocitose varia entre 0,5% casos para cada milhão de consumidores. A incidência de agranulocitose depende de fatores genéticos, da exposição prévia ao medicamento<sup>14</sup>.

A contagem de neutrófilos periféricos retrata o equilíbrio entre os compartimentos. Na medula óssea existe a população mitótica, de maturação e de armazenamento. Fora da medula existe a circulante, a marginal aderindo ao endotélio vascular e a população tecidual. De forma geral, os ensaios clínicos estabelecem o

número de neutrófilos pela medida apenas da população circulante em trânsito da medula óssea para tecidos, e este movimento é feito na direção da medula óssea-sangue-tecido<sup>15</sup>.

A hematopoiese é regulada por diversas citocinas e algumas delas como o fator estimulador de colônias de granulócitos podem liberar granulócitos do reservatório da medula óssea para circulação. A adrenalina também pode aumentar a atividade resposta neutrofílica, assim como L-selectina, P-selectina, lactoferrina e isoferitinas ácidas<sup>15</sup>.

Em condições normais,  $1,5 \times 10^9$  granulócitos/kg são produzidos por dia, onde cerca de 20% são precursores do pool de medula óssea, 75% no armazenamento, 3% marginal e 2% circulante. Eles vivem nove dias na medula óssea, três a seis horas no sangue e um a quatro dias nos tecidos<sup>15</sup>.

Existem três mecanismos que podem acarretar o fenômeno de neutropenia. Estes são decorrentes de produção diminuída de granulócitos, mudança de granulócitos do compartimento circulante para o marginado ou tecido e/ou destruição periférica dessas células<sup>15</sup>.

Kramer et al (1980), mostrou que houve tolerância na aplicação diária de 50, 100 e 150 mg/kg em ratos por 4 semanas por via subcutânea e intravenosa, com exceção do achado de corpos de Heinz na série vermelha na dose de 450 mg/kg. A aplicação de 900 mg/kg em ratos também teve boa tolerabilidade, porém com aumento do número de corpos de Heinz e reticulócitos. A dose de 600 mg/kg também mostrou diminuição da contagem de leucócitos e os corpos de Heinz foram vistos em 100 mg/kg. Em doses de 300 e 600 mg/kg o aumento dos corpos de Heinz e a redução dos reticulócitos foram estatisticamente significativas em comparação com o grupo controle<sup>16</sup>.

Kotter et al (2015), realizou uma metanálise de ensaios clínicos randomizados comparando a segurança do metamizol ao placebo e outros analgésicos. Os resultados mostraram não haver diferença nos eventos adversos entre metamizol e placebo, paracetamol, aspirina ou anti-inflamatórios não esteroidais e redução destes quando comparados aos opioides. No entanto, em comparação ao paracetamol os pacientes tratados com metamizol tiveram maior taxas de eventos adversos cardiovasculares, especialmente, hipotensão. Em comparação com os demais AINE, o metamizol apresentou menor probabilidade de estar associado a eventos adversos neurológicos, como cefaleia, vertigem ou tontura. Nenhum dos ensaios randomizados relatou agranulocitose. A conclusão desta metanálise mostrou segurança em ambiente

hospitalar para o tratamento a curto prazo de cólica renal ou dor pós-operatória. No entanto, corroborando com nosso estudo, a segurança a médio prazo foi limitada<sup>3</sup>.

Em nosso estudo, os ratos submetidos ao protocolo de uma única aplicação diária, apresentaram, à inspeção, aspecto e comportamento compatíveis com a normalidade e ausência de eventos adversos corroborando com a Organização Mundial da Saúde (OMS), que citou risco decorrente destes em 0,2% para o uso da dipirona. Assim, os dados corroboram com a boa tolerabilidade encontrada<sup>17</sup>.

Moreno et al (2019), citaram uma grande variabilidade de agranulocitose induzida por dipirona, sendo relatado frequência de 1:10.000 e 1:1 milhão a qual é explicada pelas diferenças genótípicas das populações, pelas limitações metodológicas dos estudos com informações incompletas e seletivas. Portanto, o estudo concluiu que a agranulocitose é variável, indeterminada e provavelmente infrequente<sup>17</sup>.

Shah (2018), aduziu a ausência de evidências quanto à agranulocitose com uso de metamizol e afirmou ser necessário estudo com metodologia mais robusta pode afirmar ou refutar essa relação<sup>9</sup>.

O presente estudo apresentou como limitação o reduzido tamanho amostral, o que inviabilizou uma análise estatística dos dados.

## **CONCLUSÕES PRELIMINARES**

Os resultados sugerem uma relevante conexão entre o uso do metamizol e os riscos relacionados ao desenvolvimento de agranulocitose, principalmente em situações de terapia farmacológica de longa duração. Faz-se necessário a consolidação de estudos hematológicos relacionados ao uso do metamizol, facilitando a identificação dos efeitos adversos, e sua prevalência, inerentes ao fármaco em questão.

Embora incipientes, os resultados sugeriram influência do metamizol na mielopoiese de ratos Wistar, submetidos a dose de 600 mg/kg, uma vez ao dia.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Garcia CDC et al. Adecuación de la seguridad del metamizol y agranulocitosis. *Aten Primaria*. 2021;53(6).
2. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020; 126(2):116-25.
3. Kötter T et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4).
4. Rogosch T et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorg Med*

- Chem. 2012;20(1):101-107.
5. Blaser L et al. Leucopenia associated with metamizole: a case-control study. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:14438.
  6. Schüchen RH et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(7):1235-1254.
  7. Garcia EKI. Dose de agentes para ratos. Centro de Bioterismo. Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL. 2016. Disponível em: <Tabela-de-doses-UNIFAL-atualizado-06-07-2016>
  8. Fagundes DJ, Taha, MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2004;19(1):59-65.
  9. Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther* 2019;44(1):129-33.
  10. Andreollo NA, Santos EFD, Araújo MR, Lopes LR. Idade dos ratos versus idade humana: qual é a relação?. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (ABCD)*. 2012;25(1)49-51.
  11. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2019; 59(11):1433-442.
  12. Gómez-Duarte OG. Is it time to restrict the clinical use of dipyrone?. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2019;47(2): 81-83.
  13. Vale N. Desmistificando o Uso da Dipirona. *Medicina Perioperatória*. ; Cap. 126: 1106123. Disponível em: <https://www.associacaoamigosdagrandeidade.com/wp-content/uploads/filebase/artigos/NILTON%20DO%20VALE%20%20Desmistificando%20o%20Uso%20da%20Dipirona.pdf>
  14. Chaparro LE, Giraldo JM. Uso seguro de dipirona. *Rev.Colomb.Anestesiol*. 2020;48(1).
  15. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocitose e dipirona. *São Paulo Med. J*. 2005;123(5).
  16. Kramer M. Chronic toxicity of pyrazolones: the problem of nitrosation. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;10(2):313-317.
  17. Moreno D, Echeverry M. Current controversies on the clinical use of dipyrone: safe alternative? *Colombian Journal of Anesthesiology* 2019;47(4): 261-63.

# INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL

## HEART FAILURE: EPIDEMIOLOGICAL REVIEW IN BRAZIL

*Cássio Henrique P. Liberato<sup>1</sup>; Kátia Cristina Fellipe<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; cassioliberato@hotmail.com

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

### RESUMO

**Introdução:** A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma entidade complexa, onde o coração é incapaz de bombear volume de sangue necessário às demandas tissulares, ou o faz sob sobrecarga pressórica de enchimento. **Objetivos:** Estratificar o perfil sociodemográfico dos pacientes com IC no Brasil, reconhecendo quais fatores clínicos ou comorbidades mais frequentemente presentes corroboram para piores desfechos nas hospitalizações por IC agudizada. **Métodos:** Revisão bibliográfica na base de dados EBSCOhost, LILACS, MEDLINE e Scielo utilizando os descritores do MeSH ("Insuficiência Cardíaca") AND ("Epidemiologia" OR "Prevalência" OR "Incidência" OR "Mortalidade") AND ("Brazil") apenas no título, sem estabelecer período de abrangência para data de publicação. **Resultados:** Foram selecionados para leitura na íntegra 26 estudos, sendo selecionados 23 para compor este trabalho. **Conclusões:** PA reduzida, NYHA III-IV, índice cardiorácico aumentado (>0,5) se mostraram piores preditores de mortalidade pós-hospitalização em insuficiência cardíaca agudizada, sendo gênero masculino, etnia afrodescendente e idade acima de 70 anos para a ocorrência de insuficiência cardíaca.

**Descritores:** epidemiologia, insuficiência cardíaca, prevalência, incidência, mortalidade.

### ABSTRACT

**Introduction:** Heart failure is defined as a complex entity, where the heart is unable to pump the volume of blood necessary for tissue demands, or under filling pressure overload. **Aims:** Stratify the sociodemographic profile of patients with CHF in Brazil, recognizing which factors clinical or comorbidities more frequently present corroborate for worse outcomes in hospitalizations for acute HF. **Methods:** Bibliographic review in the EBSCOhost, BVS, Scielo database using the MeSH descriptors ("Heart Failure") AND ("Epidemiology" OR "Prevalence" OR "Incidence" OR "Mortality") AND



("Brazil") only in the title, without establishing a period of coverage for the publication date. **Results:** 26 studies were selected for full reading, 23 were selected to compose this work. **Conclusions:** Low BP, NYHA III-IV, increased cardiothoracic index ( $> 0.5$ ) and superior predictors of post-hospitalization mortality in acute heart failure, being male, African descendant and age over 70 years for the occurrence of heart failure.

**Keywords:** *epidemiology, heart failure, prevalence, incidence, mortality.*

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é definida como uma entidade complexa em que o coração é incapaz de bombear volume de sangue necessário às demandas tissulares, ou o faz sob sobrecarga pressórica de enchimento, causada por diversas etiologias que levam a alteração funcional e/ou estrutural, resultando em diversos sinais e sintomas como dispneia, cansaço, edema e estertores.<sup>1</sup>

Em países desenvolvidos a Doença Arterial Coronariana (DAC) constitui o principal fator etiológico, decorrente de pacientes com fatores de risco como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM) em grande maioria dos casos. A HAS está presente em 75% dos casos, inclusive naqueles aproximados 68% decorrentes de DAC nos EUA. Toxinas e álcool são causas frequentes de miocardiopatia dilatada e em até 20% dos casos de IC com Fração de e

Ejeção (FE) reduzida, não se consegue atribuir a alguma causa específica, sendo denominados idiopáticos.<sup>1,2</sup>

Causas comuns de cardiopatias dilatadas que levam a insuficiência sistólica são HAS avançada (com dilatação de VE), DAC (principalmente os eventos crônicos), valvulopatias (estenose aórtica e insuficiências aórtica e mitral), idiopáticas, etilismo e cardiopatia chagásica. Causas comuns de cardiopatia hipertrófica a HAS inicial (hipertrófica) e fibrose isquêmica são expoentes de maior notoriedade.<sup>1,3</sup> Patologias infiltrativas tais como a sarcoidose, amiloidose e hemocromatose também causam IC. Condições que levam ao aumento de débito raramente são causas de IC, como é o caso de anemias, toxicose, cirrose hepática e fístulas arteriovenosas.<sup>2,3</sup>

Vale reforçar a relevância de fatores como cardiopatia reumática e chagásica sendo causas de IC com incidência significativa na África e América do Sul, respectivamente.<sup>3,4</sup>

São divididas em alguns tipos: (1) quanto ao lado: direita, esquerda ou mista; (2) quanto ao débito: baixo ou alto; (3) quanto ao mecanismo fisiopatológico: diastólica ou



sistólica.<sup>1,2,4</sup>

Tem como gênese uma lesão inicial, súbita ou crônica, que leva a um dano no miócito e incapacidade do mesmo em gerar trabalho. Mecanismos adaptativos compensatórios hormonais e humorais modulam de maneira a adaptar a função miocárdica, não haver repercussão hemodinâmica por dias, meses ou anos, até que ocorra remodelamento cardíaco negativo decorrente do estímulo compensatória nos eixos do SRAA e adrenérgico.

O débito cardíaco atua indiretamente, pela pressão, em barorreceptores periféricos que ascendem informações de sobrecarga pressórica de forma a inibir o tônus simpático, tônus este que eleva a pressão através do débito e resistência sistêmica. Os miócitos adjacentes funcionantes são sobrecarregados com estímulo adrenérgico nos receptores  $\beta_1$ , aumentando o inotropismo e cronotropismo para restabelecer o equilíbrio a curto prazo, contudo levando a modificações deletérias de médio e longo prazo, sobrecarregando os miócitos remanescentes.<sup>2,3,4</sup>

A IC de baixo débito (FE<50%) mais estudada e amplamente conhecido tem em sua patogênese um mecanismo adaptativo renal, decorrente de hipoperfusão secundária à insuficiência cardíaca em superar a pós-carga aumentada, levando ao aumento na retenção de sódio e água e sobrecarga de volume pelo eixo do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). Com isso, tem-se também um aumento da Angiotensina II, importante modulador do arranjo cardíaco, intimamente relacionado a Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo (HVE).<sup>2,4</sup>

Via de regra acredita-se que sobrecargas pressóricas levam a hipertrofia concêntrica, como é o caso da HAS, estenose aórtica. Já os casos de sobrecarga volumétrica, como nas regurgitações valvares, ocorrem hipertrofias excêntricas.<sup>1,2</sup>

Com melhores esclarecimentos à luz da fisiopatologia moderna, criou-se um paradoxo no entendimento da IC, com os mecanismos compensatórios inicialmente benéficos levando a um dano potencialmente irreversível. A noradrenalina exerce efeito citotóxico diretamente no miócito quando em estímulo excessivo. A angiotensina II por meio dos receptores AT1 estimulam ação de fibrose miocárdica, assim como a aldosterona, ambas estimulando a fibrinogênese. Acrescido a estes, tem-se mediadores inflamatórios como o TNF- $\alpha$ , que contribui de maneira adicional na disfunção ventricular com progressão da fibrose e alterações da MEC, hipertrofia dos miócitos remanescentes, degeneração destes por necrose, apoptose e autofagia, dessensibilização adrenérgica

e alterações do metabolismo energético.<sup>2,3</sup>

Os sinais e sintomas são decorrentes do baixo débito, congestão pulmonar e/ou sistêmica. Baixo débito causa cansaço, fadiga muscular, lipotimia, indisposição, na maioria das vezes decorrente da hipoperfusão muscular em graus distintos esforço. A congestão pulmonar cursa com dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna e asma cardíaca. A congestão sistêmica, decorrente na maioria das vezes a uma hipertensão pulmonar secundária à insuficiência de VE, com sobrecarga crônica retrógrada da circulação pulmonar, leva a edema de membros inferiores, genital, hepático com congestão e dor, ascite, congestão da circulação intestinal e diminuição da absorção de macronutrientes, além de náusea, vômitos e alterações do trânsito intestinal, que atrelada aos estímulos inflamatórios próprios da patologia levam ao emagrecimento e caquexia cardíaca, que por vezes passam despercebidos na presença de edema importante.<sup>1,2</sup>

Ao exame físico, o que se ganha destaque é presença de B3 à ausculta precordial, podendo ser comum a presença de sopros a depender da etiologia e estágio da IC, como é o caso das valvulopatias e estágios avançados, em respectivo. Pulso *alternans* e pulso *alternans totalis* são eventualmente percebidos, sendo um pulso forte seguido de um fraco, decorrentes da demora na recuperação do ventrículo pós-sístole, traduzindo prognóstico muito ruim.

A ausculta respiratória demonstra presença de crepitações nos casos de congestão pulmonar, padrões respiratórios do tipo Cheyne-Stokes podem ser encontrados na eventualidade, conferindo prognóstico reservado. A turgência jugular ao exame do reflexo hepatojugular remete a acúmulo de volume na circulação sistêmica, devendo sempre ser pesquisada.<sup>2,3</sup>

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Revisar quais os principais fatores de ordem demográfica e social atrelados à IC no Brasil independente de sua etiologia.

### **Objetivo secundário**

Reconhecer quais fatores clínicos ou comorbidades mais frequentemente presentes corroboram para piores desfechos nas hospitalizações por IC agudizada, principalmente óbito.

## MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura existente, utilizando as bases de dados MEDLINE, EBSCOhost, LILACS e Scielo. A estratégia de busca dos artigos a serem incluídos no presente estudo foi desenvolvida em consequência com as etapas: Primeiramente, definição do problema a ser revisitado, que no presente estudo consistiu nos fatores epidemiológicos atrelados à ocorrência de insuficiência cardíaca e pior prognóstico hospitalar de pacientes internados por este motivo, no Brasil.

Foram listados os descritores obtidos no site Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus correspondentes em inglês no Medical Subject Headings (MeSH), verificando cada um destes nas bases de dados integradas a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), além de consulta a algumas bases que não estão integradas a BVS como a EBSCOhost, MEDLINE.

Os termos utilizados para busca nas bases literárias foram (Epidemiologia OR Prevalência OR Incidência OR Mortalidade OR Morbidade) AND (Insuficiência Cardíaca) AND (Brasil) e seus correspondentes no idioma inglês contidos em títulos, resumo ou assunto dos artigos pesquisados.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados, sem restrição quanto ao país de filiação, que apresentassem em sua discussão considerações sobre os fatores preditores de morbimortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca no Brasil, indexados as bases de dados EBSCOhost, Scielo, MEDLINE, LILACS.

Não foi estabelecido data/ano limite para os artigos que compõe esta revisão, não sendo excluído nenhum tipo de estudo específico no tocante ao método.

## RESULTADOS

A seleção dos artigos incluiu todos os modelos de estudos pertinentes à indagação publicados até a data da pesquisa. Com isso, foram localizados 316 artigos.

Após a leitura de seus respectivos títulos, selecionamos 38 destes, dos quais foram descartados 4 que não ofereciam o texto completo, tendo como resultado a seleção de 34 para leitura do resumo. Como resultado final, foram selecionados 23 para compor este trabalho, conforme apresentado no quadro sinóptico que segue.

**Tabela 1:** Artigos selecionados das bases de dados para compor o presente estudo.

AUTOR	TÍTULO	BASE
Lessa, Ínes.	Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil	LILACS

Rossi Neto, João Manoel.	A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo	LILACS
Balieiro, Mesquita, Balieiro, Osugue.	Epidemiological study of heart failure in Valença, Rio de Janeiro State, Brazil	LILACS
Gaii, Klein, Oliveira.	Mortalidade por insuficiência cardíaca como causa básica ou contribuinte de óbito em três estados brasileiros, de 1999 a 2004	LILACS
Jorge, Cagy, Mesquita, Costa, Moscovich, Rosa.	Variação sazonal nas hospitalizações por insuficiência cardíaca em Niterói, RJ	SciELO
Wajner, Zuchinali, Oslen, Polanckzit, Rohde.	Causas e preditores de mortalidade hospitalar em pacientes admitidos com ou por insuficiência cardíaca em um hospital terciário no Brasil	SciELO
Koike, Silva, Romaneck, Shirassu.	Relação de comorbidades e mortalidade por insuficiência cardíaca na cidade de São Paulo, Brasil	SciELO
Tavares, Victor, Linhares, Barros.	Epidemiologia da insuficiência cardíaca descompensada em Niterói- Projeto EPICA	SciELO
Gaii, Klein, Oliveira.	Mortalidade por insuficiência cardíaca: análise ampliada e tendência temporal em três estados do Brasil	SciELO
Villacorta, Mesquita.	Fatores prognósticos em portadores de insuficiência cardíaca congestiva	SciELO
Barretto, Carlo, Cardoso, Morgado.	Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca - índices ainda alarmantes	SciELO
Latado, Passos, Guedes, Santos.	Tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca em Salvador, Bahia, Brasil	SciELO
Albanesi.	Insuficiência cardíaca no Brasil	SciELO
Latado, Passos, Braga, Santos.	Preditores de letalidade hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca avançada	SciELO
Rassi, Barretto, Porto, Pereira.	Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas	SciELO
Albanesi Filho.	O que vem ocorrendo com a insuficiência cardíaca no Brasil?	SciELO
Albuquerque, Neto, Bacal, Rohde.	I Registro brasileiro de insuficiência cardíaca- aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares	SciELO
Barretto, Nobre, Wajgarten, Canejin.	Insuficiência cardíaca em grande hospital terciário de São Paulo	SciELO
Gaii, Oliveira, Klein.	Mortalidade por insuficiência cardíaca e cardiopatia isquêmica no Brasil de 1996 a 2011	SciELO
Villacorta.	Evolução intra-hospitalar e seguimento pós-alta de pacientes idosos atendidos com insuficiência cardíaca congestiva na unidade de emergência	SciELO
Gaii, Klein, Oliveira.	Mortalidade proporcional por insuficiência cardíaca e doenças isquêmicas do coração nas regiões do Brasil de 2004 a 2011	SciELO
Shen, Ramires, Martinez, Bodanesi.	Características contemporâneas e desfechos na insuficiência cardíaca chagásica em comparação com outras cardiomiopatias isquêmica e não isquêmica	MEDLINE
Freitas, Shizolla, Paes, Lima, Mansur.	Estratificação de risco em uma coorte hospitalar brasileira de 1.220 pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca: papel da cardiopatia chagásica	MEDLINE

## DISCUSSÃO

Trabalho realizado por Gaudi *et al.*<sup>4</sup> para estratificar taxa de mortalidade de IC por gênero e idade (faixas etárias <40 anos / 40-50 anos / 50-60 anos / 60-70 anos / 70-80 anos / >80 anos) em três estados brasileiros, de 1999 a 2005, demonstrou tendência geral a diminuição da mortalidade por IC ao longo dos anos pelos grupos etários, com exceção daqueles >80 anos, onde os indicadores deste desfecho não demonstraram redução estatisticamente significativa, achados que consoam com outros estudos realizados no país.<sup>5,6</sup>

Demonstrou-se também que a mortalidade no gênero masculino é maior em todas as faixas etárias com tendência a redução da diferença na medida em que a faixa etária aumenta, alcançando números absolutos estatisticamente equivalentes após os 80 anos. Vale lembrar que esse grupo etário tem mais componentes do gênero feminino devido maior longevidade mundial de mulheres. Sendo assim, os homens apresentam maior mortalidade corrigida para faixa etária, mesmo em octogenários, a despeito de equilíbrio estatístico quando analisada mortalidade bruta. O índice de mortalidade por IC aumenta proporcionalmente, conforme o avançar da idade.<sup>4</sup>

Rotineiramente os dados relativos à mortalidade são categorizados apenas pela causa básica, sendo esta, entidade ou evento que culminou diretamente no óbito. Trabalhos que tem como método a avaliação de registros de mortalidade obtidos por registros, como o SIM, como é o caso do desenvolvido por Gaudi<sup>4</sup> tem como fator limitante a qualidade do preenchimento destes dados, a falta de padronização dos códigos que remetem à IC como óbito, a multiplicidade dos códigos que remetem indiretamente a entidade clínica IC como causa de óbito, dificultando a busca de maneira mais ampliada do registro de causas primárias que levam a óbito por IC, como isquemias, infarto, infecções chagásica e reumática, HAS, álcool, etc.

Maior limitação encontra-se no estudo de Latado *et al.*<sup>7</sup> que restringe sua análise dos dados dos pelos registros estaduais e SIM, a IC como causa primária de óbito (I.50/CID-10), ignorando outros códigos de entidades clínicas que remetem a complicações da IC, como é o caso de pacientes com IC que faleceram em decorrência a um edema agudo de pulmão. Apesar da limitação, o estudo revela que na região metropolitana de Salvador-BA, houve diminuição progressiva da mortalidade por IC tanto das taxas brutas, quanto na taxa ajustada por idade, independente do gênero, e com destaque notório para a maior mortalidade de homens entre as faixas etárias de 60-69

anos e >70 anos respectivamente. Vale trazer a memória que os casos de IC com fração de ejeção preservada representa cerca de 40% das internações por IC em média, e não é contemplada como causa diagnóstica pelo Código Internacional de Doenças-10 (CID 10), subestimando a análise do tema e dificultando a elaboração de estudos.

No estudo transversal prospectivo desenvolvido por Tavares *et al.*<sup>8</sup> com objetivo de analisar características demográficas e socioeconômicas dos grupos de pacientes ingressos com IC descompensada em hospitais públicos e privados em Niterói-RJ, foi observado prevalência semelhante no tocante às comorbidades e fatores de risco cardiovasculares entre os grupos, estando o sedentarismo e HAS presentes em 75-86%. A exceção se faz no tabagismo, expressivamente mais prevalente entre pacientes do setor público.

Ficou demonstrada diferença de 10 anos na idade média dos pacientes, com faixa etária mais alta entre os admitidos em unidades públicas. Após cálculo de reajuste da taxa de mortalidade por faixa etária, visto a diferença na média de idade dos pacientes, previamente mencionada, verificou-se 5,23 vs 2,94, com mortalidade em unidades públicas expressivamente maiores.<sup>8</sup> Faz-se necessário com isso esclarecimentos mais profundos acerca do motivo, avaliando se essa diferença é devida a desigualdade no fornecimento de recursos especializados, como leitos de UTI, suporte farmacológico e recursos de monitorização cardiovascular, se é devida a discrepância na qualidade dos profissionais responsáveis pelo manejo dos pacientes no sistema público de saúde, ou ambas.

Destaca-se ainda o fato de mais da metade dos pacientes internados em unidades públicas serem negros (67% vs 20%) com renda inferior a 1 salário (57% vs 9,5%) e estando alocado neste espaço grande número dos pacientes que abandonaram o tratamento (51% vs 17%), provavelmente devida às características sociodemográficas previamente citadas, com notória desigualdade socioeconômica esmiuçada na imparcialidade dos números. Fato curioso foi a maior incidência e maior mortalidade hospitalar de homens, fato também demonstrado por Gai *et al.*<sup>4</sup>, Villacorta *et al.*<sup>6</sup> e pelo estudo de dados do SIM realizada por Oliveira *et al.*<sup>9</sup>, contrastando com os dados obtidos através do estudo de Framingham - MA, EUA.<sup>10</sup> Com tudo isso, pode-se concluir que acesso dificultado aos recursos em saúde em conjuntura com o contraste econômico e de baixa escolaridade, fazem dos pacientes ingressos pelo sistema público mais vulneráveis às doenças cardiovasculares, má adesão terapêutica e mortalidade precoce,



sendo a baixa renda agravante tanto para o desenvolvimento de IC, quanto para as readmissões hospitalares.

Fugindo do aspecto de incidência e prevalência, estudo de revisão realizado por Villacorta<sup>11</sup>, proposto para avaliar fatores prognósticos de pacientes portadores IC com relação aos aspectos epidemiológicos e clínicos, não demonstrou com clareza diferenças significativas entre homens e mulheres, no tocante à sobrevida e readmissões hospitalares, universalmente avaliados como desfecho na imensa maioria de estudos primários. Estudo de Rassi<sup>12</sup>, Barreto<sup>13</sup> e Mady<sup>14</sup> revelaram piores desfechos em portadores de cardiopatia chagásica do sexo masculino. A idade acima de 80 anos relaciona-se mais comumente a desfechos desfavoráveis, sem relação de dependência de gênero ou está relacionada a pior prognóstico.

Em um estudo de coorte de duração de dois anos realizado por Wajner *et al.*<sup>15</sup> no hospital público de Porto Alegre, foram avaliados cerca de 850 leitos de pacientes acima de 18 anos portadores de IC, cerca de apenas 21,6% dos casos de óbito foram diretamente relacionados à IC, enquanto 58,4% dos demais casos foram por causas não cardiovasculares, sendo em sua maioria de etiologia infecciosa, demonstrando que a IC por si não é a principal causa de morte nesses pacientes.

O estudo prospectivo efetuado por Barreto *et al.*<sup>16</sup> demonstrou que entre os 263 pacientes acompanhados ao longo do estudo, cerca de 8,8% evoluíram à óbito daqueles registrados como pacientes submetidos à primeira internação, enquanto entre os demais 240 pacientes, cerca de 31,6% foram readmitidos, dentre os quais 25,8% evoluíram à óbito, demonstrando a importância de se realizar um seguimento adequado com tais pacientes.

Em um outro estudo, realizado por Latado *et al.*<sup>17</sup> de uma coorte prospectiva de pacientes admitidos consecutivamente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de Salvador, de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, entre junho de 2001 e dezembro de 2003, dentre os 299 pacientes internados utilizados para avaliar os principais fatores contribuintes para o óbito como desfecho, concluiu-se que história prévia de acidente vascular encefálico, fibrilação atrial, insuficiência renal, hiponatremia e idade >70 anos são grandes preditores de maior letalidade hospitalar.

Uma limitação ao se estabelecer o gênero como fator prognóstico de IC é o fato de menos mulheres serem incluídas nos estudos primários, que em sua maioria utilizam como critério de inclusão a fração de ejeção (FE) reduzida. É sabido que mulheres



representam maior proporção de pacientes com IC e FE preservada, fator que por si só, dentro do entendimento da fisiopatologia da doença, remete a prognóstico favorável.<sup>17</sup>

O Diabetes mellitus (DM) por si só é causador de cardiomiopatia. Desconsiderando a contribuição causal para doença arterial coronariana (DAC), o risco de desenvolver IC é aumentado em até duas vezes nas mulheres em portadores da doença, quando comparada aos homens. A HAS eleva em até três vezes o risco de IC e o incremento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica reduziram em 25% o risco de morte.<sup>16,17</sup>

Com o objetivo de avaliar sobrevida e prognóstico associado à presença de aspectos clínicos de pacientes com insuficiência sistólica, pesquisadores do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás conjuntamente com o Instituto do Coração (InCor) da FMUSP realizaram estudo de coorte prospectivo<sup>12</sup> com acompanhamento de 46 meses com 204 pacientes previamente diagnosticados com insuficiência cardíaca sistólica sintomática ao ECO há até 6 semanas antes do primeiro atendimento, atestando fração de ejeção reduzida ao ecocardiograma. A classificação funcional da IC correlaciona-se com o prognóstico, especialmente mortalidade.<sup>18</sup> No curso do estudo foi verificado que os pacientes com classes funcionais III e IV tinham o risco 2,7 vezes aumentado em relação à classe II, em consonância com dados demonstrados por Villacorta *et al.*<sup>18</sup>

A classificação funcional NYHA, apesar de seu uso difundido na prática clínica e sua boa correlação prognóstica em pacientes com fração de ejeção reduzida, vem sendo ferrenhamente criticada por predizer prognóstico reservado a pacientes com grave disfunção diastólica e sintomas funcionais graves, mas sabidamente de melhor prognóstico que aqueles com redução da FE.<sup>19</sup>

Índice cardiotorácico >0,5 tem sido associado a prognóstico reservado. Este altera-se principalmente em corações bastante dilatados, mostrando-se assim com especificidade elevada, a despeito de pouca sensibilidade. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo tem sido obtida rotineiramente por estudos não-invasivos na prática do Brasil. A redução de seu valor correlaciona-se diretamente ao prognóstico do paciente, sendo descrito como principal preditor de morbimortalidade, quando avaliada isoladamente.<sup>19</sup>

Além disso, cada aumento de 10 bpm na frequência cardíaca elevava o risco de morte em 1,6 vezes e cada incremento de 0,25 mg/dL na creatinina sérica acarretava

um aumento de risco de 60%. A presença de 3ª bulha aumentou em três vezes o risco de morte e a etiologia chagásica também se associou à elevadíssima mortalidade cardiovascular, sendo a principal etiologia de prognóstico reservado mais incidente.<sup>14</sup>

Um conceito importante para se entender a importância da insuficiência cardíaca como causa de óbito é a Mortalidade Proporcional (MP). A MP é uma medida da importância de uma causa de morte específica em relação a todas as causas de morte em um mesmo grupo populacional.<sup>19</sup>

A insuficiência cardíaca é a principal causa de internação hospitalar em pacientes com mais de 65 anos no Brasil e uma maioria dos indivíduos internados com este diagnóstico são readmitidos dentro de 90 dias após a alta hospitalar, majoritariamente na primeira semana pós-alta.<sup>20</sup>

Revisão da plataforma DATA-SUS demonstrou que entre os anos 2004-2011, que mortalidade proporcional por insuficiência cardíaca foi de 2,2%, de um total de 8.597.955 registradas durante o período. A publicação demonstrou também que quanto maior for a idade do grupo populacional, maior a relevância da insuficiência cardíaca. Nos indivíduos jovens, com até 40 anos, a MP por IC é de apenas 0,4%. Esse número sobe para 2,4% para indivíduos entre 60 e 69 anos e chega a 4,8% dos óbitos de brasileiros com 90 anos ou mais.<sup>19</sup> Outro dado verificado, foi de que a MP por IC foi maior para o sexo feminino em todas as faixas etárias pesquisadas, dado este compreendido como sendo devido à maior expectativa de vida do gênero, que aumenta seus casos quando analisados em absoluto.<sup>18,19</sup> No entanto, em termos relativos à incidência pela população absoluta por faixa etária, os homens são proporcionalmente mais afetados, como demonstrado no ano de 1998 no estudo realizado por Albanesi<sup>20</sup>, que se mantém conforme análise de dados sociodemográficos brasileiros.<sup>21</sup>

Estudo semelhante analisando dados referentes ao período de 1998-2011 realizado por Gaii<sup>18</sup> com objetivo de analisar a mortalidade por IC em dados do DATASUS, definido pela declaração de óbito com código I50, demonstra uma tendência à redução das taxas absolutas de óbitos no Brasil em todas regiões geoeconômicas, com redução da média brasileira de 23.5 óbitos/100.000hab no ano de 1996, para cerca de 10.8 óbitos/100.000 habitantes no ano de 2011, demonstrando melhor qualidade no manejo destes pacientes de maneira a elevar a sobrevida.<sup>18</sup> No entanto, devido ao aumento exponencial na população geral e a inversão na pirâmide populacional ocorrida neste período de 1996 pra cá, mesmo com a redução na incidência absoluta de casos,

há um grande ônus dos recursos. Há maior incidência de casos absolutos nas regiões Sudeste e Sul devido as mesmas apresentarem maior densidade demográfica e melhor expectativa de vida para ambos os sexos.<sup>21</sup>

## CONCLUSÕES

Dentre os principais indicadores de pior prognóstico após hospitalização, merecedores de destaque são PA < 120 mmHg, índice cardiotorácico > 0.5, classificação funcional de NYHA III/IV. Além disso, verificou-se que internação em unidades públicas de atendimento se fez fator de maior mortalidade por fatores ainda a esclarecer, merecendo estudos futuros. No que diz respeito à ocorrência da doença, raça negra, gênero masculino, idade acima de 70 anos foram os fatores de pior prognóstico, quando analisada hospitalizações e mortalidade. Carência de recursos financeiros, analisados pela renda média, se mostrou fator de risco tanto para ocorrência, quanto para morbidade com necessidade de hospitalização e mortalidade geral.

No entanto, conclui-se que carecem de estudos mais atualizados dos fatores de risco associados ao pior prognóstico hospitalar de pacientes com IC agudizada, assim como a cerca de qual o perfil demográfico social dos pacientes com portadores de IC crônica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medicina Interna de Harrison [recurso eletrônico] / editado por Dennis L, Kasper et al. tradução Fonseca, Ademar Valadares et al. revisão técnica: Finkelsztejn A. – 19. ed. - Porto Alegre, 2017.
2. Cecil Medicina [recurso eletrônico] / editado por Lee Goldman, Andrew IS, tradução Freitas A, Neto CF, Castro FFM. 24 ed. Rio de Janeiro; Elsevier, 2014.
3. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol., 111(3):436-539. 2018.
4. Gai EN, Klein CH, Oliveira GMM. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca: análise ampliada e tendência temporal em três estados do Brasil. Arq Bras Cardiol. Jan 2010;94(1):55-61.
5. Latado AL. Preditores de Letalidade Hospitalar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada. Arq. Bras. Cardiol. Ago 2006;87(2):185-192.
6. Gai EM, Klein CH, Oliveira GMM. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca como Causa Básica ou Contribuinte de Óbito em Três Estados Brasileiros, de 1999 a 2004. Rev da Socerj. Out 2008;21(3):129-137.
7. Latado AL. Tendência da Mortalidade por Insuficiência Cardíaca em Salvador, Bahia, Brasil. Arq Bras Cardiol Nov 2005;85(5):327-332.

8. Tavares LR. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca Descompensada em Niterói: Projeto EPICA - Niterói. Arq. Bras. Cardiol. Feb 2004;82(2):121-124.
9. Oliveira GMM, Silva NAS, Klein CH. Mortalidade Compensada por Doenças Cardiovasculares no período de 1980 a 1999, no Brasil. Arq Bras Cardiol. Nov 2005;85(5):305-313.
10. Ho PL. The Epidemiology of Heart Failure: the Framingham study. J Am Coll Cardiol. 1993;22(1):6-13.
11. Villacorta H, Mesquita ET. Fatores Prognósticos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva. Arq Bras Cardiol. Mar 1999;72(3):343-362.
12. Rassi S. Sobrevida e Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Sistólica com Início Recente dos Sintomas. Arq Bras Cardiol. Abr 2005;84(4):309-313.
13. Barreto ACP, Artega E, Mady C; Ianni BM; Belloti G. Sexo Masculino: Fator Prognóstico na Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol. 1993;60(8):225-7.
14. Mady C. Insuficiência Cardíaca: História Natural e Prognóstico. Arq Bras Cardiol. 1994;63(1):515-7
15. Wajner A. Causas e Preditores de Mortalidade Hospitalar em Pacientes Admitidos com ou por Insuficiência Cardíaca em um Hospital Terciário no Brasil. Arq Bras Cardiol. Out 2017;109(4):321-330.
16. Barreto ACP. Re-hospitalizações e Morte por Insuficiência Cardíaca: índices ainda alarmantes. Arq Bras Cardiol. Nov 2008;91(5):335-341.
17. Latado AL. Preditores de Letalidade Hospitalar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada. Arq Bras Cardiol. Ago 2006;87(2):185-192.
18. Villacorta H. Evolução Intra-hospitalar e Seguimento Pós-Alta de Pacientes Idosos Atendidos com Insuficiência Cardíaca Congestiva na Unidade de Emergência. Arq Bras Cardiol. Mar 1998;70(3):167-171.
19. Albuquerque DC. I - Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. Arq Bras Cardiol. Jun 2005;104(6):433-442.
20. Albanese FFC. Insuficiência Cardíaca no Brasil. Arq Bras Cardiol. Out 1998;71(4):561-562.
21. Anuário Estatístico do Brasil/Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Volume 76, Saúde, 2016.
22. Barreto ACP. Insuficiência Cardíaca em Grande Hospital Terciário de São Paulo. Arq Bras Cardiol. Jun 1998;71(1):15-20.
23. Albanesi Filho FM. O que vem ocorrendo com a Insuficiência Cardíaca no Brasil? Arq. Bras. Cardiol. Set 2005;85(3):155-156.
24. Koike MK. Relação de Comorbidades e Mortalidade por Insuficiência Cardíaca na Cidade de São Paulo, Brasil. Medical Express. Abr 2016;3(2):160-205.

# RECRUDESCIMENTO DA SÍFILIS GESTACIONAL E CONGÊNITA NO BRASIL

## RISK FACTORS RELATED TO THE RESURGENCE OF GESTATIONAL AND CONGENITAL SYPHILIS IN BRAZIL

Gabriela A. Teixeira<sup>1</sup>, Kátia C. Felipe<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

### RESUMO

**Introdução:** A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pelo agente *Treponema pallidum*. Estima-se que aproximadamente 2 milhões de gestantes apresentem a infecção na forma ativa, a cada ano, e que menos de 10% são diagnosticadas e tratadas. O atual cenário demonstra o recrudescimento dos casos de sífilis congênita e em gestantes no estado do Rio de Janeiro, aumentando de 651 casos notificados no ano de 2009 para 3927 notificações de agravo no ano de 2016, correspondendo a um aumento de aproximadamente 503,23% no número absoluto de casos notificados. **Objetivos:** Apresentar as causas atreladas ao recrudescimento da sífilis congênita e na gestante, no Brasil. **Métodos:** Foi realizado um estudo de revisão sistemática da literatura, nas principais bases mundiais de ciências em saúde, por meio da busca pelos descritores "syphilis congenital", "syphilis in pregnant", "prevalence", "incidence", "epidemiology". Foram selecionados 26 estudos para leitura na íntegra. **Discussão:** Estudos que uma média de 40% das mães de RN com iniciaram o programa de assistência à gestação e ao parto (pré-natal) no segundo semestre de gestação e cerca de 24% das que evoluíram com sífilis congênita iniciaram a assistência pré-natal durante o terceiro trimestre gestacional, retardando o diagnóstico e contribuindo para os casos de tratamento inadequado. **Conclusão:** Os principais fatores de risco associados à propagação da sífilis na gestante são baixa escolaridade, raça parda/negra, estar na faixa etária de adulto jovem, assim como apresentar renda baixa. Já os que corroboram para o desfecho sífilis congênita é assistência pré-natal inadequada.

**Descritores:** “Sífilis congênita” “Gestantes” “Sífilis” “Epidemiologia” “Prevalência” “Incidência” “Fatores de risco”.

### ABSTRACT

**Introduction:** Syphilis is a sexually transmitted infection caused by the agent *Treponema pallidum*. It is estimated that approximately 2 million pregnant women present

the infection in the active form each year, and that less than 10% are diagnosed and treated. The current scenario demonstrates the resurgence of cases of congenital syphilis and in pregnant women in the state of Rio de Janeiro, increasing from 651 cases notified in 2009 to 3927 notifications of injury in 2016, corresponding to an increase of approximately 503.23% in the absolute number of reported cases. **Aims:** To present the causes linked to the resurgence of congenital and pregnant syphilis in Brazil. **Methods:** A systematic literature review study was carried out in the main world bases of health sciences, through the search for the descriptors "syphilis congenital", "syphilis in pregnant", "prevalence", "incidence", "epidemiology". Twenty-six studies were selected for full reading. **Discussion:** Studies show that an average of 40% of mothers of newborns with started the program of assistance during pregnancy and childbirth (prenatal care) in the second semester of pregnancy and about 24% of those who evolved with congenital syphilis started prenatal care. during the third gestational trimester, delaying the diagnosis and contributing to cases of inadequate treatment. **Conclusion:** The main risk factors associated with the spread of syphilis in pregnant women are low education, mixed race/black race, being in the young adult age group, as well as low income. Those that corroborate the congenital syphilis outcome are inadequate prenatal care.

**Keywords:** "Syphilis congenital" "In pregnant" "Syphilis" "Epidemiology" "Prevalence" "Incidence" "Risk factors".

## INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pelo agente *Treponema pallidum*, bactéria anaeróbia gram-negativa da classe das espiroquetas. Apesar de ser transmitida predominantemente por via sexual, na gestação, a contaminação por via hematogênica transplacentária do concepto é uma importante forma de infecção, principalmente quando se analisa as repercussões negativas de caráter social causadas ao binômio materno-fetal e ao fundo de recursos destinados a gestão pública em saúde, quando se analisa sob a perspectiva da gestão de recursos econômicos<sup>1</sup>.

A evolução clínica da sífilis não acompanhada é dividida classicamente em 4 etapas distintas: sífilis primária, sífilis secundária, sífilis latente inicial e tardia, e sífilis terciária. A sífilis primária é caracterizada pela presença do câncro duro, lesão ulcerativa genital normalmente indolor com base e bordas arredondadas bem delimitadas e com



elevada proliferação da bactéria, que geralmente se desenvolve no local de inoculação da mesma. Trata-se de uma lesão auto-limitada com duração média de 6 semanas que aparece após o período de incubação variável de 12 dias a 3 semanas, a partir da inoculação, evoluindo para a regressão espontânea nos prazos supracitados quando não tratada<sup>1</sup>.

A sífilis secundária é determinada pela disseminação hematogênica sistêmica que ocorre de 6 semanas a 6 meses após o surgimento do câncro, sendo caracterizada por exantemas maculopapular generalizado que pode acometer todo o corpo incluindo a palma das mãos, planta dos pés, mucosas e estando associado na maioria das vezes à sinais e sintomas de infecção sistêmica, como febre e mal-estar, mais comumente. Assim como no caso da forma clínica primária, a sífilis secundária possui quadro auto-limitado<sup>1</sup>.

O curso assintomático da infecção é dito como sífilis latente, que é dividida didaticamente em precoce, período de latência máximo de um ano após a infecção primária, e tardia, que consiste na infecção latente por mais de um ano após o quadro clínico primário, diferenciação difícil de ser feita na prática clínica, servindo apenas para fins didáticos<sup>1</sup>.

A sífilis terciária decorre do insucesso ou não tratamento da infecção, podendo surgir até 20 anos após o aparecimento da lesão inicial. O decorrer desta fase é caracterizado por evidências do envolvimento cardiovascular, neurológico e do sistema musculoesquelético. No entanto, estes casos são pouco comuns em gestantes<sup>1</sup>.

Com o advento da antibioticoterapia na quinta década do século passado, expectativas otimistas de controle e erradicação dos casos de sífilis congênita foram cultivadas pela comunidade acadêmica da área da saúde na época, em especial devido a sua efetividade no combate a essa infecção, rompendo assim sua cadeia de transmissão. Com isso, houve uma mudança no panorama de controle e combate a esta doença, reduzindo efetivamente as taxas de transmissão vertical de mãe para feto. Contudo, com o passar dos anos as expectativas de melhoria do cenário e conseguinte erradicação deste agravo de controle relativamente fácil no que tange os métodos de diagnóstico e tratamento, foram amplamente universalizados e acabaram sendo frustradas em decorrência da manutenção de elevados coeficientes de incidência e prevalência em nosso meio. Com isso novos e complexos desafios vieram à tona para gestores os de saúde pública, como a identificação dos fatores que corroboram para este desfecho e a criação de estratégias para seu combate<sup>1</sup>.



Estudo estima que a incidência de sífilis congênita no Brasil é de 3,51 por mil nascidos vivos (IC95%: 2,29-5,37) e taxa de transmissão vertical de 34,3% (IC95%: 24,7-45,4) no ano de 2016<sup>2</sup>, dados concordantes com os números obtidos através do Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN) no ano correspondente<sup>3,4</sup>. Cerca de 2 milhões de gestantes apresentem a infecção na forma ativa, a cada ano, e que menos de 10% são diagnosticadas e tratadas, o que reflete o cenário alarmante constituído por esse grave problema de saúde pública<sup>3,4</sup>.

O Plano de Combate para Eliminação da Transmissão vertical de HIV e Sífilis congênita foi posto em prática pelo Ministério da Saúde em 2010. Delineado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) em associação à Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>5,6</sup>, estipulou-se como um dos objetivos, a redução e eliminação da sífilis congênita até o ano de 2015, sendo esta última definida por menos de 0,5 caso/1000 nascidos vivos<sup>2,3,4</sup>. No entanto, em concordância com o atual cenário o que se tem é uma meta utópica, distante de ser alcançada em nosso país que se contrasta com Cuba e Chile<sup>3</sup>, únicas nações da América Latina que alcançaram as metas pré-estabelecidas.

No Brasil, entre 2007 e 2017, período de quase 10 anos, foram notificados um total de 158.350 casos de sífilis congênita e 43.584 casos de sífilis em gestante. Esta discrepância nos dados demonstra a fragilidade tanto em nosso sistema de informação em saúde, quanto nos cuidados de assistência a gestante para orientação, diagnóstico e tratamento adequados, que se reflete em um número elevadíssimo de casos transmitidos via transplacentária na última década<sup>4</sup>.

Dos casos de sífilis notificados em gestante no período em questão, chama atenção o fato de que 18.201, equivalente à 41,76% dos casos totais, foram notificados na região sudeste. Já para os casos de sífilis congênita, os piores cenários são encontrados na região sudeste e nordeste, com 67.572 e 47.947 casos cada (42,67% e 37,28% respectivamente), somando 79,95% dos totais de casos nestas regiões. Além disso, em consulta realizada por este estudo ao banco de dados do SINAN para casos notificados a partir de 2007, vê-se claramente o atual cenário de recrudescimento dos casos de sífilis congênita e em gestantes no estado do Rio de Janeiro, aumentando de 651 casos notificados no ano de 2009 para 3927 notificações de agravo no ano de 2016, correspondendo a um aumento de aproximadamente 503,23% no número absoluto de casos notificados<sup>4,7</sup>.

É sabido que o índice transmissão transplacentária da sífilis de mãe para feto

varia conforme a fase clínica da infecção materna, sendo estimada superior a 90% nas formas recentes primária e secundária, e de aproximadamente 30% nas formas latentes e tardia. É sabido também que o tratamento com penicilina G benzatina adequado previne 97% dos casos de transmissão vertical, no entanto, cerca de 90% das gestantes com sífilis não recebem o acompanhamento adequado, evoluindo para desfechos decorrentes do insucesso no tratamento<sup>4,7,8</sup>.

Sendo assim, percebe-se a importância de estudos que visam estratificar os riscos da população para a infecção sífilítica, possibilitando a elaboração e execução de práticas mais efetivas no combate a este agravo de saúde, de maneira individualizada a cada grupo, para que se reverta o atual cenário epidemiológico deste agravo.

Espera-se com tal estudo contribuir para o melhor entendimento dos principais fatores causais de ordem sociodemográficas e assistencial, relacionados à infecção pelo *Treponema pallidum* no concepto e/ou gestante e que seja ferramenta útil no planejamento, reorganização, avaliação e melhoria das ações de controle e combate da sífilis congênita e materna.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Apresentar as causas atreladas ao recrudescimento da sífilis congênita e na gestante, no Brasil.

### **Objetivos secundário**

Apresentar de forma sintética características epidemiológicas, demográficas, sociais, culturais e econômicas das gestantes e/ou mães de neonatos com sífilis.

Analisar fatores de risco que corroboram para a ocorrência de sífilis na gestante, contribuindo para o seu melhor entendimento e, por conseguinte, acompanhamento clínico dos casos.

Demonstrar quais as falhas no acompanhamento pré-natal relacionados à transmissão vertical.

Sintetizar levantamentos epidemiológicos mais atuais das diversas regiões do país para que se possa mapear o perfil demográfico mais suscetível ao agravo.

## **MÉTODOS**

Este estudo caracteriza-se por uma pesquisa de caráter qualitativo e quantitativo. Consiste em pesquisa de caráter qualitativo, ao que tange argumentação

sobre os fatores de risco relacionados ao recrudescimento da sífilis gestacional e congênita no Brasil, complementando-se pela utilização de dados qualitativos que transcrevem em números as informações obtidas.

A combinação dos dois métodos pode estabelecer ligações entre descobertas obtidas por diferentes fontes, ilustrá-las e torná-las mais compreensíveis; e pode também conduzir a paradoxos, ao apontar uma nova direção aos problemas a serem pesquisados<sup>9</sup>.

No que diz respeito ao objetivo do estudo, este trabalho situa-se no grupo de pesquisa exploratória, pois não tem como proposta a validação e generalização dos resultados para toda a categoria, mas sim, a discussão do problema, sem a busca de resultados conclusivos<sup>10</sup>. Além disso, a pesquisa exploratória tem como principal finalidade desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias, visando à formulação de problemas mais precisos ou hipóteses pesquisáveis para estudos posteriores, o que é justificado no estudo em questão, dada a incipiência de trabalhos na área investigada<sup>11</sup>.

Para atingir os objetivos propostos, realizou-se um levantamento teórico em fontes secundárias como livros, teses, dissertações, revistas, *sites*, publicações e artigos, entre outros documentos relacionados aos seguintes temas abrangidos no trabalho. A estratégia de busca foi desenvolvida pelas seguintes etapas: definição do problema a ser revisitado, que no presente estudo consistiu nos principais fatores de risco sociodemográficos e culturais associados ao aumento dos casos de infecção da gestante pelo *Treponema pallidum*; e fatores relacionados com a assistência à gestação, que corroboram para o aumento no número de casos de transmissão vertical da sífilis, retratando o perfil epidemiológico das gestantes acometidas que evoluem com este desfecho.

## DISCUSSÃO

Um levantamento feito por meio de dados do estudo *Nascer no Brasil* demonstra que a incidência de sífilis congênita foi de 3,51 para cada mil nascidos vivos (IC95%: 2,29-5,37), com a média inferior representada pela Região Centro-oeste (1,35/1000 nascidos vivos) e pior cenário detectado na Região Nordeste do país (4,03/1000 nascidos vivos). A taxa de transmissão transplacentária média estimada por este mesmo estudo foi de 34,3% (IC95%: 24,7-45,4), com mais uma vez a região Centro-oeste apresentando menores índices (15%), e três das quatro regiões restantes com um índice estimado de transmissão vertical maior que 30%, sendo a região nordeste novamente a

merecedora de atenção especial (37,5%)<sup>2</sup>.

No entanto, acredita-se que os números referentes à região centro-oeste sejam devido ao elevado índice de subnotificações nessa região visto que estudo realizado em município de Campo Grande-MS revela um coeficiente de incidência de Sífilis Congênita de 23,4 casos por 1.000 nascidos vivos<sup>12</sup>contrastando com os resultados prévios explicitados.

Com relação à faixa etária das mães de recém-nascidos com sífilis congênita, foi observado uma predominância geral daquelas que tinham entre 20-30 anos, sendo estimada em 44,4% em Salvador<sup>13</sup>, 57% em Belo Horizonte<sup>14</sup> numa amostra de maternidades no período de 2001-2008, 68,9% em estudo retrospectivo feito em uma cidade amazônica no período de 2008-2010<sup>15</sup>, 62,7% no estado do Ceará no ano de 2013 conforme o mesmo, apenas 6,8% das mulheres estudadas tinham 12 anos ou mais de estudo<sup>16</sup>, sendo mais especificamente em adultas jovens com idade entre 20-25 anos, conforme observado em estudo feito no município de Sobral-CE, onde foi estimado que 44,5% das mães de RN com SC estavam nesta faixa de idade<sup>17</sup>.O fato que mais chama atenção por sua expressividade é que 80% das gestantes que evoluíram com o desfecho sífilis congênita estavam incluídas nessa faixa etária, conforme apresentado por Domingues et al<sup>2</sup>. Estes resultados são concordantes com estimativas de sífilis materna realizados por estudos em múltiplas regiões nacionais publicados no período de 2007 a 2017<sup>12,13,14,23,24</sup>.

No que diz respeito à caracterização de raça, é concreta a elevada incidência da sífilis naquelas que se declaram pardas ou negras<sup>23,24,25,26</sup>, estimado em 65,7% no principal estudo de referência feito no país, o que é justificado pela política de concentração de renda no país, e a falta de assistência a esta classe historicamente injustiçada ao longo do processo de colonização do nosso país. Certamente estas mesmas conclusões se aplicam de maneira plena para dados referentes à estudos realizados no sul do país, região que apresenta peculiaridade no cenário analisado<sup>26,27</sup>. Estimativa feita em município de médio porte do estado do Ceará é menos modesto, revelando que 92,4% das mulheres entrevistadas no estudo eram pardas<sup>17</sup>.

Referente à escolaridade destas mães, com base em uma amostra de 23.778 puérperas entrevistadas<sup>2</sup>, foi estimado que a maioria destas gestantes que foram diagnosticadas com sífilis tinham ensino médico completo, sendo que cerca de 60,9% (9.263 puérperas) daquelas que evoluíram para o desfecho sífilis congênita tinham

ensino fundamental incompleto, o que nos demonstra de maneira mais específica a situação educacional da população-alvo suscetível à esse agravo.

As mulheres estudadas nestes trabalhos também partilham o fato de serem, em sua maioria, dona do lar ou, conforme categorizado por alguns estudos, sem trabalho, sendo a razão de incidência para a classe E estipulada em 31,50<sup>2</sup> na cidade do Rio de Janeiro, o que demonstra a maior vulnerabilidade e representatividade proporcional desta classe frente à este problema de saúde pública, mesmo não sendo a com maior número absoluto de casos<sup>28</sup>.

A maior prevalência de mulheres em situação conjugal solteira é controverso, mesmo a infecção estudada sendo transmitida via sexual, e a condição de solteira estar atrelada a maior número de parceiros sexuais, o que se vê na prática é uma situação mais complexa e que não segue necessariamente o perfil epidemiológico exato visto nas DST's. É conhecido que fatores como maior número de parceiros, troca parceiro recente, histórico de DST's, entre outros, são fatores atrelados a disseminação de doenças sexualmente transmissíveis historicamente. No entanto, ao se analisar a situação conjugal das mulheres com sífilis na gestação e mães de RN com SC, percebe-se que a regra não é absoluta para este agravo, mostrando-se com facetas próprias.

Conforme dados obtidos em estudo, 88,3% da amostra de puérperas tinham parceiro fixo durante os últimos 5 anos, em situação de união estável ou casados<sup>23</sup>, sendo aquelas com 2 ou mais parceiros estimadas em apenas 2,3% da amostra<sup>13</sup>, o que contrasta com o perfil conjugal clássico da população suscetível a DST's, que de maneira pejorativa e preconceituosa, tem sido classicamente descrita como promíscuas. O que se vê, entretanto, é uma alta prevalência de mulheres com o *status* de casadas e/ou união estável com diagnóstico de sífilis na gestação ou com recém-nascidos diagnosticados com sífilis congênita<sup>20,24,28</sup>.

Os autores que avaliaram o local de residência das pacientes foram enfáticos em afirmar que quase em sua totalidade, as mulheres alvo destes estudos residiam na zona urbana do município<sup>12,17</sup>, o que leva a refletir a cerca da população marginalizada, especialmente dos grandes centros urbanos, onde a incidência de casos de sífilis congênita e no período da gestação mostra-se elevadíssima, quando comparada com cidades de médio porte. Infelizmente estudos deste modelo são inexistentes em cidades de pequeno porte, havendo necessidade de maior empenho por parte da comunidade científica para se levantar estes dados, a fim de que se entenda melhor a epidemiologia

do agravo em cidades com população menor que 40.000 habitantes.

A assistência às gestantes e mães de RN com SC foi avaliada em estudos que investigavam fatores causais para este desfecho, como é o caso do estudo sentinela<sup>24</sup>, onde constatou-se que o grande problema relacionado aos elevados índices de incidência de SC no país não é devido à ausência ou ineficiência da assistência pré-natal, visto que cerca de 98,8% das mulheres estudadas frequentaram o serviço, ainda que em número de consultas menores que o ideal, conforme o preconizado pelo Ministério da Saúde<sup>24,29</sup>.

De acordo com o estudo supracitado<sup>24</sup> estas pacientes estão distribuídas principalmente pela rede pública de saúde, sendo que em 84,1% daquelas que tem sífilis na gestação e 87,6% dos casos em que o desfecho é SC, o acompanhamento pré-natal foi realizado por instituições públicas de saúde.

Um dado relevante obtido no mesmo estudo é que uma média de 40% das mães de RN com SC iniciaram o programa de assistência à gestação e ao parto (pré-natal) no segundo semestre de gestação e cerca de 24% das que evoluíram com sífilis congênita iniciaram a assistência pré-natal durante o terceiro trimestre gestacional, retardando o diagnóstico e contribuindo para os casos de tratamento inadequado, perdendo assim a janela das 24-28 semanas, ideais para o tratamento da infecção<sup>4</sup>, refletindo em elevado índice de gestantes que não realizaram tratamento, ou o realizaram de maneira inadequada, não completando o esquema com 30 dias de antecedência ao parto<sup>17</sup>. Quando devidamente tratada na gestação, a sífilis reduz a taxa de transmissão vertical da infecção em 97%<sup>4</sup>.

Apesar de 75,2% das pacientes com sífilis na gestação terem realizado o número adequado de consultas, 52,3% daquelas que evoluíram com sífilis congênita haviam realizado número inadequado de consultas de pré-natal, com menos de seis durante a gestação, e conforme estudo realizado em Salvador<sup>13</sup>, 57,4% das mães de RN com sífilis congênita não foram assistidas pelo pré-natal. Foi observado que um número grande de parturientes sem sífilis realizou 6 ou mais consultas de pré-natal, enquanto um número expressivo de parturientes com sífilis realizou entre 1 e 5 consultas<sup>30</sup>.

Além disso, em conformidade com dados de estudos revisitados<sup>24,28</sup>, o início da assistência à parturiente com sífilis ocorreu mais tardiamente quando comparada à parturiente sem sífilis, sendo realizado majoritariamente no segundo trimestre gestacional<sup>30</sup>. O nível de escolaridade e o número de consultas relacionam-se de



maneira inversamente proporcional com a incidência de sífilis<sup>18,30</sup>.

A região que registrou menor alcance na assistência pré-natal foi o Norte<sup>18</sup>, com diferença estatisticamente insignificante das outras regiões e alcançando uma boa porcentagem de abrangência populacional.

Outro fator determinante para o atual cenário de recrudescimento da sífilis congênita consiste no não tratamento do parceiro destas gestantes infectadas, estimados em 79,9%, conforme estudo realizado em cidade de médio porte do Ceará<sup>17</sup>; e em 89% dos parceiros de estudo realizado em Belo Horizonte<sup>14</sup>. Foi citado também a inadequação deste tratamento em 43,9%<sup>28</sup>. A variável de adequação do tratamento do parceiro ficou muito aquém do ideal almejado<sup>20</sup>, para que se atinja o objetivo definido pela OMS de eliminação da sífilis congênita, definida como incidência de menos de 0,5 casos para cada 1000 nascidos vivos, contrariando também a meta estabelecida pela OMS, que prevê diagnóstico e tratamento adequado a pelo menos 80% dos parceiros<sup>5</sup>.

Outro fato estatisticamente relevante levantado por alguns estudos revisados, foi a avaliação da realização do VDRL durante a assistência pré-natal, exame extremamente importante para diagnóstico e acompanhamento de gestantes com sífilis durante o pré-natal, e que revela de forma implícita a qualidade da assistência prestada à estas gestantes, que em conformidade com a Resolução SS nº 41 de 24/03/2005, deverá ser oferecido na primeira consulta de pré-natal para todas as gestantes, idealmente no primeiro trimestre de gestação e no início do terceiro trimestre<sup>31</sup>. Conforme citado, 14% das gestantes com sífilis não realizaram nenhuma testagem prevista pelo ministério da saúde, para a detecção da infecção pelo treponema<sup>20</sup>. Isso reflete má capacitação dos profissionais que realizam este acompanhamento em rede pública, visto que este exame é essencial na rotina de assistência à gestação e parto de excelência, preconizada pelo Ministério da Saúde<sup>29</sup>.

O preenchimento incompleto das fichas de prontuário foi destacado em praticamente todos os estudos como fator limitante dos mesmos, o que acaba por dificultar as análises epidemiológicas dessa população, sendo um empecilho para o real dimensionamento do problema. Com isso, a gestão de recursos faz-se ineficaz em combater no âmbito primário o agravo e acaba por onerar os recursos públicos destinados a saúde.

## CONCLUSÃO

Partindo do pressuposto apresentado, considera-se que o agravo gerado pela



sífilis nas gestantes ou mães de RN com sífilis congênita ocorre majoritariamente em uma população específica, composta por mulheres entre 20-25 anos de raça auto-declarada parda ou negra, residentes na zona urbana de grandes centros, com escolaridade média menor que 8 anos de estudos e que não exercem atividade laboral, ou quando o fazem, são donas do lar e/ou domésticas, com renda média inferior à 1,5 salários por membro da família, grupo este bem caracterizado e que demanda mais atenção nos serviços de controle a este agravo na gestante. Esta população encontra-se mais suscetível à sífilis provavelmente devido às barreiras de acesso socioeconômicas aos serviços de saúde.

Esse grupo populacional específico, onde a prevalência de sífilis encontra-se extremamente elevada, é também o que menos tem acesso aos recursos de assistência em saúde, especialmente durante o período da gestação, sendo o que mais tardiamente inicia a assistência e que apresenta menores índices de tratamento adequado para o agravo e, mesmo que apresentem realização das consultas de acompanhamento pré-natal minimamente preconizadas, expressam os menores índices de realização do exame diagnóstico não-treponêmico, corroborando para que também seja as que mais apresentam o desfecho de sífilis congênita, com taxa de transmissão vertical acima de 45,5%, podendo chegar à 98%. Corroborando para com o supracitado, o não tratamento e/ou tratamento inadequado dos parceiros, fato constatado em todos os estudos que analisavam o mérito da questão, chamando atenção para uma das principais causas contribuintes com o atual cenário de recrudescimento da sífilis.

Com isso, faz-se necessário melhor adequação dos profissionais de assistência, estratégias inovadoras e mais modernas que vise a ampliação do acompanhamento à parcela mais afetada, e que por motivos já explicitados, é também a que tem a pior qualidade assistencial estimada.

A adequação do preenchimento dos formulários de notificação faz-se essencial para melhor dimensionamento do problema e gerenciamento dos recursos destinados ao combate do agravo, sendo constatado elevado índice de variáveis que deveriam ser documentadas em branco.

Estratégias de conscientização e educação sexual, visando a redução das infecções sexualmente transmissíveis são fundamentais para uma mudança do cenário em longo prazo, melhorando indicadores de saúde não apenas deste agravo, como também de hepatites, HIV, dentre outros.

As informações apresentadas neste estudo confirmam que a assistência à gestante e ao parto é de suma importância para a redução, controle e combate a este agravo, especialmente a sífilis congênita, assim como demonstra que vulnerabilidades sociais e econômicas, e a desigualdade no acesso aos serviços de saúde são os principais determinantes para a ocorrência de soropositividade para sífilis em gestantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginecologia de William [recurso eletrônico]/ editado por Hoffman BL et al. ArtMed. 2ª Ed – Porto Alegre, 2014.
2. Domingues RMSM et al. Incidence of Congenital Syphilis and Factors Associated with Vertical Transmission. Rev Saud Pub. Jun 2016;32(6):198-213.
3. Macêdo VC et al. Risk Factors for Syphilis in Women: a case-control study. Revista Saúde Pública. Ago 2017;23(3):189-198.
4. Ministério da Saúde. Transmissão Vertical do HIV e Sífilis: estratégias para redução e eliminação. Revista Ministério da Saúde. Jan 2014; Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_prevencao\\_transmissao\\_verticalhivsifilis\\_manualbolso.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_prevencao_transmissao_verticalhivsifilis_manualbolso.pdf)
5. World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis. Revista World Health Organization. Out 2014; Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/emtct-hiv-syphilis/en/>
6. Pan American Health Organization. Field guide for implementation of the strategy and plan of action for elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in the Americas. Revista Pan American Health Organization. Jun 2014; Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/6080/index.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Secretaria de Atenção à Saúde; 2007-2016. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema\\_informacao\\_agravos\\_notificacao\\_sinan.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agravos_notificacao_sinan.pdf)
8. Berman SM. Maternal Syphilis: pathophysiology and treatment. Revista Bull World Health Organ. Set 2004;82(9)433-438.
9. Maia JAF. O Conceito, Linguagens, Fundamentos e Método da Ciência Positiva e Normativa. Rev Reflex de Econom. Jan 2005;7(1):233-266.
10. Las Casas AL, Suszek AC. A Importância da Comunicação no Processo de Adoção de Produtos Orgânicos pelo Consumidor. Rev de Adm da UNIMEP. Ago 2009;7(1):153-184.
11. Gil AC. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social. Rev Atlas. Set 2008;3(1):77-85.
12. Figueiró-Filho EA et al. Sífilis Congênita como Fator de Assistência Pré-Natal no Município de Campo Grande – MS. J Bras Doenças Sex Transm. Jan 2007;19(4): 139-143.

13. Almeida MFG et al. Caracterização Epidemiológica da Sífilis Congênita no Município de Salvador, Bahia. J Bras Doenças Sex Transm. Jun 2007;19(4):144-156.
14. Lima MG, et al. Incidência e Fatores de Risco para Sífilis Congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais. Rev Cienc & Saúde Colet. Jan 2013;18(8):499-506.
15. Schirmer J et al. Assistência Pré-natal: Manual Técnico. Rev Secret de Políticas de Saúde. Ago 2000;3(1):66-76.
16. [Costa CC](#) et al. Sífilis Congênita no Ceará: análise epidemiológica de uma década. [Rev Escol Enf. 2013](#);47(5):152-159.
17. Figueiró-Filho EA et al. Sífilis Congênita como Fator de Assistência Pré-Natal no Município de Campo Grande – MS. Revista DST – J Bras Doenças Sex Transm. Out 2007;19(4):139-143.
18. Domingues RMSM et al. Sífilis na gestação no Brasil. Revista Saúde Pública. Set 2014; 48(2):766-774.
19. Araújo MAL et al. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. Public Health. Out 2013;13(6):206-16.
20. Campos ALA et al. Epidemiologia da Sífilis Gestacional em Fortaleza, Ceará, Brasil: um agravo sem controle. Rev Saud Pub. Fev 2010;26(7):1747-1755.
21. Pires ON et al. Vigilância Epidemiológica da Sífilis na Gravidez no Centro de Saúde do Bairro Uruará-Área Verde. Revista DST – J Bras Doenç Sex Transm. Jul 2007;19(3)162-165.
22. Saraceni V et al. Vigilância da sífilis na gravidez. Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde. Jun 2007;16(2):103-111.
23. Holanda MTCG et al. Perfil epidemiológico da sífilis congênita no Município do Natal, Rio Grande do Norte: 2004 a 2007. Rev [Epidemiol. Jun](#) 2011;20(2):203-212.
24. Domingues RMSM et al. Sífilis Congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. Revista Saúde Pública. Fev 2013;47(14):757-69.
25. [Primo CC](#) et al. Sífilis Congênita: perfil epidemiológico de um município do Espírito Santo, Brasil. Rev Mineira de Enf. Abr 2007;11(1):285-290.
26. Chaves J et al. Sífilis Congênita: análise de um hospital do interior do Rio Grande do Sul. Revista da AMRIGS. Mar 2014;58(3): 87-192.
27. [Serafim AS](#) et al. Incidence of congenital syphilis in the South Region of Brazil. [Rev Bras de Med Trop.](#) Ago 2014;47(4):170-178.
28. Hildebrand VLPC et al. Sífilis congênita: fatores associados ao tratamento de gestantes e seus parceiros. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Abr 2010;12(1):122-132.
29. Schirmer J, et at. Assistência Pré-natal: Manual técnico/equipe de elaboração. Rev Sec de Polit de Saud. Mar 2000;3(1):66-79.
30. Cunha ARC, Merchan-Hamann E. Sífilis em Parturientes no Brasil: prevalência e fatores associados, 2010 a 2011. Rev Panameric de Salud Pub. Abr 2015;38(1):479-86.
31. Saraceni V et al. Relação entre a Cobertura da Estratégia Saúde da Família e o

Diagnóstico de Sífilis na Gestação e Sífilis Congênita. Rev Cad Saude Publ. Jan 2012;28(3):122-134.

# A RELAÇÃO DA OBESIDADE VICERAL COM A FISIOPATOLOGIA DA DM2

## THE RELATIONSHIP OF VISCERAL OBESITY WITH THE PATHOPHYSIOLOGY OF DM2

João V. S. Sathler<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudante do curso de Medicina. Centro Universitário Serra dos Órgãos, [jvssobreira@hotmail.com](mailto:jvssobreira@hotmail.com)

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina. Centro Universitário Serra dos Órgãos, [tccmed@unifeso.edu.br](mailto:tccmed@unifeso.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** A obesidade visceral é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, sendo uma doença que acomete grande parte da população obesa, além de diversas outras afecções. O diabetes mellitus tipo 2 é uma síndrome cuja etiopatogenia tem relação com disfunções na secreção e ação da insulina, responsável por regular o uso, armazenamento e produção de glicose, de modo que sua resistência, falta parcial ou falta absoluta resultam em alterações metabólicas, sendo considerada uma doença de grande morbidade. **Objetivos:** realizar uma revisão de literatura acerca da relação entre o diabetes tipo 2 a obesidade visceral, ressaltando seus efeitos e os benefícios encontrados na redução do peso corporal. **Metodos:** Para embasamento das assertivas apresentadas foi feita uma revisão da literatura existente com abrangência entre 2000 e 2021. **Discussão:** Os estudos analisados indicam que, a partir do momento em que se reduz o peso corporal, se observa benefícios como a redução do uso de insulina, bem como dos riscos de desenvolver diabetes tipo 2 em não-diabéticos. **Conclusões:** a obesidade visceral tem relação cientificamente estabelecida com a fisiopatologia do diabetes tipo 2, tendo seus efeitos reduzidos no caso da redução do peso corporal.

**Descritores:** “Diabetes Mellitus” “Obesidade visceral” “Insulina” “Diabetes Mellitus tipo 2”

### ABSTRACT

**Introduction:** Visceral Obesity is one of the biggest risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus, which is a disease that affects a large part of the obese population, in addition to several other conditions. Type 2 diabetes mellitus is a syndrome whose etiopathogenesis is related to dysfunctions in the secretion and action of insulin, responsible for regulating the use, storage and production of glucose, so that its resistance, partial or absolute lack, resulting in metabolic changes. considered a

disease of great morbidity. **Objectives:** to conduct a literature review on the relationship between type 2 diabetes and visceral obesity, highlighting its effects and benefits found in reducing body weight. **Discussion:** The studies analyzed indicate that, from the moment that body weight is reduced, benefits such as the reduction in the use of insulin are observed, as well as the risks of developing type 2 diabetes in non-diabetics. **Conclusions:** Visceral obesity has a scientifically established relationship with type 2 diabetes, with its effects reduced in the case of body weight reduction.

**Keywords:** “*Diabetes Mellitus*” “*Visceral Obesity*” “*Insulin*” “*Type 2 Diabetes Mellitus*”

## INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Trata-se de um dos fatores da síndrome metabólica, denominação de um grupo de fatores de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares, além de haver sobreposição da comorbidade com possíveis quadros infecciosos da COVID-19, doença que atingiu mais de 200 países desde sua identificação no final do ano de 2019<sup>1</sup>.

A distribuição regional da gordura influencia nos riscos relacionados ao sobrepeso, de modo que o aumento da gordura visceral, que é disposta na cavidade intra-abdominal, é um grande fator de risco para o surgimento ou agravamento de diversas afecções. A adiposidade visceral tem uma elevada sensibilidade lipolítica, e um menor efeito anti-lipolítico, culminando com a elevação da quantidade de ácidos graxos livres na circulação, explicando o aumento da relação com riscos cardiovasculares<sup>2</sup>.

Considerada uma doença crônica não transmissível, a obesidade, de acordo com Silva e colaboradores<sup>3</sup>, pode se manifestar associada à comorbidades diversas, entre elas o *diabetes mellitus* do tipo 2, objeto do presente estudo.

O diabetes mellitus tipo 2 é uma síndrome cuja etiopatogenia tem relação com disfunções na secreção e ação da insulina, responsável por regular o uso, armazenamento e produção de glicose, de modo que sua resistência, falta parcial ou falta absoluta resultam em alterações metabólicas, sendo considerada uma doença de grande morbidade<sup>4</sup>.

## OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo evidenciar a relação entre a obesidade visceral e o diabetes mellitus do tipo 2, analisando fatores socioeconômicos, implicações

diversas no indivíduo acometido e formas de controle por meio da mudança no estilo de vida.

## **MÉTODOS**

Para tanto, foi empregada uma revisão bibliográfica criteriosa, utilizando dos seguintes descritores: Diabetes Mellitus. Obesidade visceral. Insulina. Diabetes Mellitus tipo 2. Os dados são elencados em fontes como livros, artigos, sites de interesse, periódicos eletrônicos e revistas, limitando-se o critério de busca a publicações entre 2000 e 2021, excluindo-se fontes que não estavam dentro de prazo de tempo determinado. Por fim, foram obtidos para a revisão um total de 26 estudos.

## **DISCUSSÃO**

### **OBESIDADE – CONCEITO E MALEFÍCIOS**

A obesidade é uma condição onde há hipertrofia das células do tecido adiposo, elevando o índice de gordura. Para Guido e Moraes, “é uma doença de etiologia complexa que envolve a interação de fatores fisiológicos, comportamentais e sociais”. As maneiras de prevenção, tratamento e como controlar a obesidade tem sido os maiores desafios de vários pesquisadores e profissionais da área da saúde, quando o acúmulo de gordura corporal pode ser associado a diversas doenças. Como prevenção a obesidade infantil ou futura de um indivíduo, atividades físicas e uma alimentação saudável podem ser o primeiro passo, o acompanhamento de profissionais de Nutrição e Educação Física é necessário junto com o tratamento e o controle da obesidade e suas doenças associadas<sup>5</sup>.

“Devido às inúmeras mudanças ocorridas na adolescência, decorrentes dos impulsos do desenvolvimento físico, mental, emocional, sexual e social, os indivíduos buscam alcançar os objetivos relacionados às expectativas sociais”. Conseqüentemente, o adolescente obeso, não compreende as diferentes mudanças que está passando e, tende a ficar com o estado emocional e psicológico abalado devido ao excesso de peso e certas dificuldades motoras. Deste modo, vários preconceitos e insultos surgem diante do indivíduo obeso. Para Berlese et al, na adolescência, os amigos têm imenso valor para ajudar a lidar com os sentimentos complexos e com os conflitos. Daí a importância de que o adolescente tenha amigos, sintam-se integrados a um grupo. Essa identificação



minimiza a sensação de estranhamento<sup>6</sup>.

Assim, outra preocupação em relação a obesidade é o quanto tem atingido as crianças e adolescentes, segundo a Organização Mundial de Saúde, onde patologias que eram diagnosticadas com prevalência em adultos agora podem ser encontradas comumente em crianças em função de um quadro de obesidade. A obesidade, na literatura científica, está relacionada a diferentes fatores em um caráter multifatorial, que por muitas vezes atuam de modo combinado. Tais fatores podem ser sociais, comportamentais, ambientais, psicológicos, metabólicos, genéticos e outros em menor escala<sup>6</sup>.

A tabela 1, realizada com base no estudo de Barbieri e Melo, mostra os principais fatores que possuem relação com o desenvolvimento da obesidade.

Tabela 1: Os fatores causadores da obesidade pela revisão de literatura

<b>Fatores causadores da obesidade segundo 75 estudos</b>	
Sedentarismo e alimentação inadequada	82,66%
Fatores genéticos	30,6%
Fatores psicológicos	21,3%
Fatores demográficos	16%
Nível de escolaridade	5%
Desmame precoce	5%
Ter pais obesos	3%
Estresse	2%
Fumo/álcool	1%

Fonte: Barbieri; Melo<sup>9</sup>

Com base na concepção multifatorial das causas da obesidade, se faz necessário observar cada um dos fatores que podem desencadear o problema e suas peculiaridades. Há um consenso na comunidade científica de que a obesidade se caracteriza por um desequilíbrio nutricional provocado por um balanço energético

positivo que surge à medida em que o indivíduo consome mais do que é capaz de gastar em suas atividades cotidianas, sendo, portanto, o acúmulo de energia que, por ação da insulina, se transforma em gordura<sup>8</sup>.

Tendo em vista este aspecto, é impossível deixar de notar que o desenvolvimento da obesidade muito se relaciona com o estilo de vida do indivíduo, com sua especificidade no que se refere à alimentação e à prática de atividades físicas, sabendo-se que quanto mais ativo for o estilo de vida do indivíduo, menores são as probabilidades de se desenvolver um quadro de obesidade, e quanto mais rica for a dieta da pessoa em alimentos com muitas calorias, açúcares, lipídeos e alimentos industrializados, maior será a probabilidade de se tornar um indivíduo obeso<sup>9</sup>.

O aumento dos quadros de obesidade, então, está comumente relacionado com as mudanças na composição da dieta das pessoas para uma dieta com alimentos que são compatíveis com os moldes do cotidiano moderno, onde não há tempo. Esses alimentos costumam ser de fácil preparo ou mesmo vendidos prontos, porém possuem características nutricionais que em muito contribuem para uma dieta pobre em nutrientes e rica em lipídeos, açúcares e calorias. Hernandez e Valentin<sup>8</sup> adicionam ainda que normalmente, estes produtos também são produzidos com vistas para a lucratividade, onde os fabricantes tentam encontrar um ponto onde aquele alimento será apreciado pelos consumidores, que irão consumi-lo mais vezes.

Deste modo, é possível perceber que o desbalanço nutricional, em grande parte causado a partir da revolução nutricional que veio com a mudança nos hábitos alimentares nas últimas décadas, somado a questões que envolvem a frequência alimentar, têm contribuído para o aumento da obesidade. França ressalta que os indivíduos que consomem um maior número de pequenas refeições normalmente apresentam peso relativamente menor do que os que se alimentam poucas vezes de grandes refeições<sup>11</sup>.

De acordo com Ramos e Filho, a obesidade é um distúrbio nutricional caracterizado pelo acúmulo de massa no organismo que interfere no peso corpóreo. Ainda segundo os autores, o aumento da gordura corporal pode provir do número ou tamanho das células adiposas, sendo uma condição séria e com potencial para se tornar o principal mal do século XXI. Sendo compreendida como uma doença, dificilmente agirá sozinha, agravando outros problemas existentes previamente, como a hipertensão, problemas psicológicos, funcionamento do coração e seu tamanho entre outros fatores

capazes de influenciar negativamente na saúde do indivíduo<sup>7</sup>.

Convém aduzir, que é famosa a associação entre a obesidade e a diabetes, cujas características serão descritas no próximo tópico.

## DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus foi reconhecido por relevantes fatos históricos e o seu primeiro relato foi encontrado no Papirous Ebers, documento manuscrito da época de 1500 a.C. descoberto em 1872 pelo Alemão Gerg Ebers. Este documento médico, referenciava a diurese frequente, perda de peso e sintomas de sede como as principais manifestações clínicas da doença. Mas somente na Grécia Antiga a enfermidade foi nomeada pelo médico romano Aretaeus como Diebetes, cujo seu significado é “passar através” por consequência da excessiva emissão de urina ser similar a passagem de água por meio de um sifão<sup>14</sup>.

Mais adiante, médicos hindus apontaram outras características da doença e viram que em certos indivíduos decorria a poliúria espessa e doce e através dessa observação classificou doce e mel com o nome de diabetes mellitus<sup>12</sup>.

Com o passar dos anos, médicos e cientistas se aprofundaram em pesquisas e realizaram testes para obterem informações reais da doença afim de proporcionar meios de prevenção e tratamento do diabetes mellitus como

Tabela 2: Evolução dos estudos sobre o DM e insulinoaterapia mostra a tabela 2.

Ano	Marco
1869	Langerhars descobre as células no tecido pancreático e as nomeia de ilhotas celulares.
1889	Joseph Van Mering e Oscar Minkowski observam durante pesquisas que a remoção do pâncreas de cães promovia sinais e sintomas similares a diabetes
1908	George Zuelzer desenvolve o primeiro extrato pancreático injetável.
1913	Lançamento e publicação do livro <i>Studies Concerning Glycosuria and Diabetes</i> , por Dr. Frederick Allan.
1910 a 1920	Eliot P. Joslin define diabetes como doença crônica não contagiosa.

1921	Banting e Charles Best descobrem e isolam a insulina em meio a pesquisas com cães.
1922	Primeira prescrição de extrato pancreático. A falha no procedimento levou a purificação do extrato, conduzindo posteriormente ao sucesso da administração e resposta imediata da glicosúria e cetonúria.
1926	Cristalização da insulina por John Jacob Abel, onde ficou conhecida como hormônio proteico.
1930 a 1940	Produção da Insulina NPH com acréscimo de protamina. Adição do zinco a molécula de insulina, produzindo a PZI.
1950	Lançada a insulina lenta, sem a protamina na composição.
1973	Lançada no mercado a insulina monocomponente.
1999	Desenvolvida e lançada a insulina de ação ultra-rápida, chamada de Lispro.
2000	Lançamento do primeiro análogo de insulina de ação rápida e prolongada.
2006	Lançada a insulina humana de ação rápida inalável

Fonte: Pires; Chacra<sup>14</sup>

Espera-se que até o ano de 2035 o número de pessoas acometidas pela doença alcance aproximadamente 592 milhões de ocorrências no mundo, com aumento de 55% comparado ao ano de 2013. Em divergência da Europa, calcula-se um crescimento de 22,4% de indivíduos diabéticos, tendo ainda um aumento significativo na América Central e América do Sul, em torno de 59,8%. São cerca de 4 milhões de mortes por ano decorrentes do DM e suas complicações, valor que representa 9% da mortalidade mundial total. No Brasil, representa a primeira das causas de mortalidade e hospitalizações, amputações de membros inferiores e complicações renais com submissão a diálise em 62,1% dos casos registrados da doença<sup>16</sup>.

Além de representar grandes gastos para os portadores de DM e suas famílias em função de medicamentos essenciais e de uso contínuo, Oliveira et al observam que a doença também tem um significativo impacto econômico em relação aos sistemas de saúde, o que se oriunda de maior utilização de serviços de saúde, disponibilização de

medicamentos por parte da rede pública e cuidados diversos e contínuos para as complicações advindas do quadro de DM, a saber, cegueira, problemas cardíacos, pé diabético e insuficiência renal<sup>17</sup>.

## DIABETES TIPO 2 E OBESIDADE

As diferentes classes de diabetes, de acordo com a Sociedade Brasileira de diabetes são: Diabetes mellitus tipo 1(DM1), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Diabetes Juvenil de Início Tardio, Diabetes gestacional e MODY(*Maturity-onset diabetes of the Young*). Estas estão relacionadas com alterações nas funções das células beta pancreáticas, indução por drogas e patologias no pâncreas, conforme exposto na **tabela 3**, que evidencia as causas e conceitos de cada um dos tipos<sup>15</sup>.

Tabela 3: Conceito e causas de cada tipo de DM

Tipos de Diabetes	Conceito	Causas
<b>Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)</b>	É uma patologia autoimune e ocorre através da destruição das células beta causando imperfeição total na produção de insulina.	A causa pela destruição das células beta é idiopática, ou seja, desconhecida. Devido a seu processo autoimune, os auto-anticorpos se encontram circulantes (anti- insulina, anti-ilhotas e anti-descarboxilase do ácido glutâmico). A inserção do diabetes tipo 1 é repentina e por isso o indivíduo consegue identificar a doença nos primeiros sintomas.
<b>Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)</b>	Insuficiência da secreção de insulina.	É definido pelo distúrbio da secreção e ação insulínica. O diabetes tipo 2 é mais frequente do que o tipo 1, contabilizando 90% dos casos. A etiologia não foi totalmente esclarecida e o pâncreas não está relacionado com a destruição auto-imune. A obesidade é retratada em grande parte dos pacientes.

<b>Outros tipos específicos de Diabetes</b>	Patologia provocada pela deficiência genética e insulínica, podendo ainda ocorrer em alguns casos pela indução de drogas, produtos químicos ou infecções.	Devido os processos de patogênese do diabetes, houve um crescimento do número de tipos diferentes da doença e em sua definição se tornaram mais específicas pelas diversas causas como; defeitos genéticos das células beta, uso de medicamentos, ação da insulina e outras endocrinopatias.
<b>Diabetes Mellitus Gestacional</b>	Definida pela intolerância à glicose, devido as alterações na atuação da insulina durante o período de gestacional.	Ocorre devido ao bloqueio insulínico provocado pelos hormônios que são produzidos na placenta. Pode persistir ou não após o parto. Esta categoria não inclui a existência da intolerância à glicose antes da gestação.

Fonte: Sociedade Brasileira De Diabetes<sup>15</sup>.

Considerados os fatores causadores da obesidade, entre os agravos de saúde relacionados a esta doença está o diabetes tipo 2, que é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Mesmo sendo a resistência à insulina e disfunção das células beta-pancreáticas reconhecidas como principais causas do diabetes tipo 2, processos intermediários que são altamente influenciados por fatores nutricionais vêm sendo discutidos, justificando o alerta para estes fatores. É de grande conhecimento a associação entre o diabetes tipo 2 e a obesidade, visto que a grande maioria dos pacientes com a doença possuem excesso de peso ou obesidade. A obesidade, em contrapartida, se acompanha de um significativo incremento para o risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2. Entre os 6 milhões de portadores de diabéticos encontrados no Brasil em 2010, 90% eram do tipo 2<sup>18</sup>.

De acordo com Darido e Souza:

“A Diabetes mellitus do Tipo II é caracterizada como sendo uma disfunção crônica, resultado da ausência ou insuficiência de insulina, deixando de realizar de forma apropriada a sua função, agravando o metabolismo referente a proteína, carboidrato e lipídio”<sup>19</sup>.

A obesidade, principalmente a visceral, é o mais grave fator de risco de distúrbio na homeostase glicoseinsulina, resultando assim em alterações fisiopatológicas como a redução da ação da insulina no fígado, gerando aumento da produção hepática de glicose e na periferia uma redução da captação de glicose pelo tecido muscular, resultando em um aumento dos níveis de glicose sanguínea. Tais eventos podem culminar em intolerância a glicose. Em indivíduos com DM2, influenciarão no controle glicêmico, que é refletido pelo aumento dos níveis de hemoglobina glicosada<sup>20</sup>.

O acúmulo de gordura na região do abdômen é determinado por uma série de fatores lipogênicos, sendo o principal relacionado a parte hormonal, que é o principal

determinante da distribuição de gordura corporal. É bem estabelecida na comunidade científica a relação entre a obesidade, principalmente a visceral, e o diabetes mellitus tipo 2, de modo que indivíduos com obesidade e sobrepeso possuem um aumento significativo no risco de desenvolverem diabetes, risco que chega a ser 3 vezes superior ao da população que possui peso considerado normal<sup>21</sup>.

O DM2 apresenta evolução com complicações macrovasculares e microvasculares, onde se pode citar o infarto do miocárdio, a nefropatia, retinopatia. No trabalho de Zeve et al, realizado com 17 pacientes com diabetes tipo 2 e alguma complicação em função da obesidade, toda a população da amostra apresentou melhora significativa com a perda de peso, reduzindo a porcentagem de pacientes que usavam insulina<sup>22</sup>.

Lee e colaboradores avaliaram 205 obesos mórbidos diabéticos tipo 2, que foram submetidos ao tratamento cirúrgico, ocorrendo significativa perda de peso. Os autores não observaram diferenças significativas nos índices médios de hematócrito, insulina e hemoglobina, o que mostra que não houve desnutrição durante as etapas do tratamento, bem como a eficácia da reposição de vitaminas e readequação nutricional. Variáveis como o IMC, glicemia, peptídeo C, insulina e hemoglobina glicosada, por sua vez, apresentaram diferenças significativas, havendo quedas dos valores iniciais após a operação<sup>23</sup>.

A perda de peso apresenta como consequência a redução da gordura visceral, bem como o aumento da sensibilidade à insulina. Ainda no estudo de Zeve e colaboradores, a perda de peso da amostra refletiu na melhora da ação da insulina em função da mudança do índice da gordura visceral.

Um experimento realizado na Universidade de Laval selecionou pessoas com baixa e alta adiposidade intra-abdominal. A amostra do estudo foi comparada depois de cada um de seus integrantes ter recebido uma dose oral de 75 g de glicose. Os autores observaram que pessoas com maiores níveis de adiposidade central apresentam maior quantidade de insulina circulante, em resposta a estímulo de glicose. Eles apresentam ainda maior resistência à insulina e requerem mais insulina. Devido à adiposidade centralizada, menos insulina é degradada<sup>24</sup>.

Em pessoas com IMC entre 33 e 35kg/m<sup>2</sup>, o risco de se tornarem diabéticos aumenta em cerca de 50%. No estudo de Lima e colaboradores, realizado com uma amostra de 160 pacientes diagnosticados com DM2, por sua vez, uma redução de 11%



no peso corporal foi associada a diminuição de cerca de 30% do risco de morte por diabetes. Houve ainda associação significativa entre a classe econômica e a obesidade, demonstrando que fatores socioeconômicos tendem a influenciar no risco de obesidade. Em estudos realizados nas últimas décadas do século XX, se percebeu aumento no risco de obesidade em pessoas com menor escolaridade. A relação também é descrita em países desenvolvidos, onde se pode citar o maior acesso ao conhecimento acerca das consequências da obesidade, bem como das formas de preveni-la, encontrados em estratos mais privilegiados da sociedade<sup>25</sup>.

Helmrich e colaboradores acompanharam 6000 pessoas, das quais 202 apresentavam diabetes tipo 2 pelo período de 14 anos. Foram avaliados os gastos calóricos com atividade física realizada em momentos de lazer, e se depreendeu que homens obesos e inativos possuíam quatro vezes mais chances de desenvolver diabetes tipo 2 do que homens magros e ativos. Os dados reafirmam o inferido nos estudos analisados na presente pesquisa, evidenciando uma correlação significativa entre glicemia e IMC e, em consequência, entre obesidade e diabetes tipo 2<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

Conforme explicado no desenvolvimento do presente estudo, a obesidade é uma doença crônica, que é considerada um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade, de modo que sua prevalência vem aumentando de forma significativa. Trata-se do acúmulo de tecido adiposo, ou quantidade excessiva de gordura corporal em relação a totalidade da massa magra. Entre as complicações relacionadas a obesidade, encontra-se o diabetes mellitus.

Quando se trata de obesidade, convém aduzir ainda que é uma doença multifatorial de alta complexidade, que engloba causas e fatores diversos. Porém o fator principal para o desenvolvimento da obesidade é o baixo dispêndio energético, que marca o sedentarismo aliado a uma dieta com alto teor de gordura, açúcares e alimentos processados, substituindo assim os alimentos naturais, que são ricos em nutrientes e fibras.

A obesidade representa um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes, principalmente o tipo 2. Assim, o presente estudo teve como objetivo evidenciar a relação entre a obesidade e o desenvolvimento ou agravamento de quadros de diabetes tipo 2.

Concluiu-se, com base na literatura pesquisada no presente estudo, que a

obesidade visceral é fator determinante para o surgimento do diabetes tipo 2, que pode culminar em diversos males para o indivíduo acometido.

Depreendeu-se ainda que a perda de peso, nos estudos pesquisados na presente pesquisa, é fator determinante para a diminuição dos riscos associados ao diabetes do tipo 2, havendo melhora significativa na diminuição do peso corporal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brandão S et al. Obesidade e risco de COVID- grave. Ed. Recife, UFPE, 2020.
2. McLellan KCP et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. Revista de Nutrição, 2007;20(5), 515-524.
3. Silva DS. et al. Alterações metabólicas e cardiovasculares e sua relação com a obesidade em idosos. Braz. J. Hea. Rev. 2020;3(3)4357-4369.
4. Martins L, Piován S. O efeito da dapagliflozina no tratamento de animais programados para o desenvolvimento da obesidade. In: 29º Encontro Anual de Iniciação Científica, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, 2020. Disponível em: <http://www.eaic.uem.br/eaic2020/anais/artigos/4671.pdf>. Acesso em 25/05/2021.
5. Guido M, Moraes JF. Educação Física escolar como prevenção e tratamento para o sobrepeso e obesidade infantil: uma revisão. Revista Digital EFDportes. 2010;146.
6. Berlese DB et al. Ocorrência de bullying em adolescentes obesos em tratamento hospitalar. Perspectiva, Erechim. 2014;38(141).
7. Ramos AMPP, Filho AAB. Prevalência da Obesidade em Adolescentes de Bragança Paulista e Sua Relação com a Obesidade dos Pais. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2003;47(6).
8. Hernandez F, Valentini MP. Obesidade: causas e consequências em crianças e adolescentes. Revista da Faculdade de Educação Física da Unicamp, Campinas. 2010;8(3).
9. Barbieri AF, Mello RA. As causas da obesidade: uma análise sob a perspectiva materialista histórica. Conexões: revista da Faculdade de Educação Física da UNICAMP. 2012;10(1).
10. Cunha ACPT, Neto CSP. Indicadores de obesidade e estilo de vida de dois grupos de mulheres submetidas à cirurgia bariátrica. Fitness & Performance Journal. 2006;5(3)
11. França AA. Obesidade e a repercussão na saúde. Monografia (Especialização em Qualidade de Alimentos). Universidade de Brasília, Brasília. 2004.
12. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. Br J Biomed Sci. 2012;69(2)83-93.
13. Trainer PJ, Drake VM, Katznelson L. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med, 342: 1171-1177, 2000.
14. Pires AC, Chacra AR. A Evolução da Insulinoterapia no Diabetes Melito Tipo 1.

- Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52(2).
15. Sociedade Brasileira De Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2014. Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br/diretrizes/files/342--diretrizessbd.pdf>.
  16. IDF. IDF Diabetes Atlas (2013) 6 edição. Disponível em: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas). Acesso em 01/06/2021.
  17. Oliveira JEPO et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017.
  18. Lima LL et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em diabéticos tipo 2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia de um Hospital Universitário. Rev Soc Bras Clin Med. 2015;13(4):251-6.
  19. Darido SS, Souza OMJ.. Para ensinar Educação Física: possibilidades de intervenção na escola. Campinas: Papirus, 2007.
  20. Ramirez EG. Diabetes e obesidade: uma questão de educação para a promoção da saúde. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família). Universidade Federal de Minas Gerais, 2015, 37 p.
  21. Monteiro CN et al. Cobertura de serviços públicos de saúde para gastos com medicamentos e vacinas na população com diabetes mellitus. Ciên Saude Colet. 2015;20(2):557-64.
  22. Zeve JLM et al. Obesos diabéticos tipo 2 submetidos a derivação gástrica em y-de-roux: análise de resultados e influência nas complicações. ABCD Arq Bras Cir Dig, 2013, p. 47-52.
  23. Lee WJ et al. C-peptide predicts the remission of type 2 diabetes after bariatric surgery. Obes Surg. 2012 ;22 (2):293-8.
  24. Hanson RL et al. Components of the “ metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(10).
  25. Victora CG et al. et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. Lancet. 2008;371(9609):340-57.
  26. Helmrich SP et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 2001;325, p. 147-152.

# COVID-19 NA GESTAÇÃO: RESULTADOS OBSTETRICOS E NEONATAIS

## COVID-19 IN PREGNANCY: IMPACT ON OBSTETRIC AND NEONATAL OUTCOMES

*Ugo L. D'Andrea<sup>1</sup>; Denise L. M. Monteiro<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

<sup>2</sup>Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

### RESUMO

**Introdução:** A doença provocada pela infecção do vírus SARS-CoV-2 é uma das grandes preocupações da saúde mundial, e as gestantes e seus fetos são considerados vulneráveis, devido às alterações que sofrem em sua estrutura, o que torna de extrema relevância a análise dos desfechos da infecção sobre esses organismos. **Objetivo:** Estudar o impacto da Covid-19 na gestação. **Métodos:** Revisão integrativa a partir da pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e BVS (LILACS e SciELO), sendo feita a estratégia de busca: ("COVID-19"[Mesh] AND "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Majr], incluindo artigos publicados a partir de 2020. A pesquisa finalizou com 21 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de um documento oficial, a partir dos critérios pré-estabelecidos. **Resultados:** Em relação à gestante, os principais resultados identificados na pesquisa foram: aumento de pré-eclâmpsia/eclâmpsia e de mortalidade materna. Em relação aos desfechos perinatais observou-se principalmente o aumento da incidência de partos prematuros e da natimortalidade. **Conclusões:** A infecção mostrou associação com desfechos desfavoráveis obstétricos e neonatais. Em função do curto período de tempo da doença e das limitações dos estudos, são necessários novos estudos para comprovar essas possíveis associações.

**Descritores:** COVID-19; SARS-CoV-2; Gravidez.

### ABSTRACT

**Introduction:** The disease caused by SARS-CoV-2 virus infection is one of the major concerns of the world's health, and pregnant women and their fetuses are considered vulnerable due to the changes they suffer in its structure, which makes the analysis of outcomes extremely relevant about the infection on these organisms. **Aim:** To study the impact of Covid-19 on pregnancy. **Methods:** Integrative review based on research in medical literature using electronic databases: Medline (PubMed) and BVS

(LILACS and SciELO), using the search strategy: ("COVID-19"[Mesh] AND "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Majr], including articles published from 2020. The search ended with 21 original articles selected from the database search, in addition to one official document, based on the pre-established criteria. **Results:** In relation to pregnant women, the main results identified in the research were: increase in pre-eclampsia/eclampsia and maternal mortality. Regarding perinatal outcomes, there was mainly an increase in the incidence of premature births and stillbirths. **Conclusions:** The infection was associated with unfavorable obstetric and neonatal outcomes. Due to the short time of the disease and the limitations of the studies, further studies are needed to confirm these possible associations.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Pregnancy.

## INTRODUÇÃO

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 foi primeiramente descoberta em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan na China, e foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples, pertencente à família do coronavírus, podendo se apresentar desde a forma assintomática até síndrome respiratória aguda grave<sup>1-3</sup>. Entre os principais sintomas pode-se destacar os sintomas gripais, que incluem febre, tosse, fadiga, cefaleia e falta de ar. Os principais fatores de risco para a gravidade da doença, são a idade (>50 anos) e a presença de comorbidades como o diabetes mellitus e a hipertensão arterial<sup>1-3</sup>.

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode acontecer em qualquer idade, porém é menos comum em crianças, e sua transmissão se dá principalmente através de gotículas respiratórias ou por meio de fômites<sup>1-3</sup>.

Bebês e gestantes podem ser vulneráveis à infecção pelo SARS-CoV-2 devido a alterações fisiológicas que sofrem durante a gravidez, envolvendo principalmente seu sistema imunológico<sup>4,5</sup>. Atualmente ainda são poucos os dados disponíveis publicados relacionados a possíveis consequências desta infecção tanto nos aspectos maternos quanto placentários e fetais, principalmente pelo tamanho amostral dos estudos, já que o tempo de existência da doença é pequeno<sup>4,5</sup>.

Alguns estudos sugerem intercorrências em gestantes que contraíram o vírus ao longo da gestação, entre elas principalmente a pré-eclâmpsia, prematuridade e partos cesáreos, porém mais estudos são necessários, pois a maioria deles apresenta pequeno

tamanho amostral<sup>6</sup>.

A transmissão vertical normalmente acontece pela via transplacentária ou por deglutição ou aspiração de secreções cervicovaginais ou pela amamentação no pós-parto<sup>4</sup>. O papel da amamentação ainda gera dúvidas, sendo desencorajada por diversos autores, enquanto outros sugerem efeito protetor pela passagem de anticorpos maternos para o recém-nascido<sup>4</sup>.

Além das possíveis alterações relacionadas à morbidade e mortalidade materna e fetal, relacionadas de modo direto à infecção pelo SARS-CoV-2, o medo de frequentar serviços de saúde e a interrupção desses serviços podem contribuir para afetar o bem estar das gestantes, podendo estar relacionada também a repercussões materno-fetais<sup>7</sup>.

A preocupação com a mortalidade materna foi gradativamente se consolidando. Inicialmente acreditava-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gestação se apresentava da mesma forma que em mulheres não grávidas, porém houve mudanças importantes em relação a essa hipótese<sup>8</sup>. Em 2020, após a instauração da pandemia de Covid-19, no período total de 45 semanas, ocorreram 544 notificações de óbitos em gestantes e puérperas, com média semanal de 12,1 mortes<sup>8</sup>. Já em 2021, até o dia 26 de maio, no total de 20 semanas, foram notificados 911 óbitos de gestantes, com aumento na média semanal de mortes para 47,9, o que caracteriza grande preocupação<sup>8</sup>.

A necessidade de entender as alterações que a infecção materna pelo vírus responsável pela Covid-19 pode causar à mãe e filho é de extrema importância na atualidade, sendo o foco da presente pesquisa.

## OBJETIVOS

**Primário:** Estudar o impacto da Covid-19 na gestação.

**Secundários:** - Avaliar as repercussões da Covid-19 nos resultados obstétricos  
- Avaliar as consequências da Covid-19 para o recém-nascido.

## MÉTODOS

Para a realização dessa revisão integrativa foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e BVS (LILACS e SciELO), sendo feita a estratégia de busca: ("COVID-19"[Mesh] AND "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Majr]. A pesquisa foi finalizada em 19 de maio de 2021 e incluiu artigos publicados a partir de 2020. Os artigos selecionados têm como foco as

alterações maternas e fetais relacionadas à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 durante a pandemia instaurada em 2019. Foram considerados critérios de exclusão os artigos não originais (pontos de vista ou debates), relatos de casos e aqueles que abordavam temas fora do foco de estudo: planos de contingência, campanhas de vacinação, infecção em cardiopatas.

No Pubmed foram encontrados 125 artigos e no BVS mais 20 artigos, totalizando 145 artigos. Após a leitura de títulos e resumos, restaram 40 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, excluindo mais 19 artigos de acordo com os critérios informados. A pesquisa finalizou com 21 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de 1 documento oficial.

A síntese dos artigos originais foi descrita na Tabela 1, sendo observadas as repercussões da COVID-19 nos resultados maternos e neonatais.

## RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 14 estudos (8 coortes, 4 metanálises, 1 quase-experimental, 1 estudo transversal) foram incluídos na análise dos resultados desta revisão integrativa. (Tabela 1)

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

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Villar <i>et al.</i> (2021) 18 países <sup>9</sup>	Coorte	706 gestantes com COVID-19 e 1424 sem COVID-19	Avaliar os riscos maternos e neonatais associados à COVID-19	Mulheres com COVID-19 apresentam > risco de PE/eclâmpsia (RR 1,76; IC 95% 1,27-2,43), infecções graves (RR, 3,38; IC 95%, 1,63-7,01), admissão à UTI (RR, 5,04; IC 95% 3,13-8,10), mortalidade materna (RR, 22,3; IC95% 2,88-172), cesáreas (RR 2,15; IC95% 1,18-3,91). Os RN apresentam aumento da taxa de prematuridade (RR 1,59 IC95% 1,30-1,94), índice de morbidade neonatal grave (RR 2,66; IC95% 1,69-4,18) e índice morbidade perinatal grave e mortalidade (RR 2,14; IC95%, 1,66-2,75).



Jering <i>et al.</i> (2021) EUA <sup>10</sup>	Coorte	406.446 gestantes, sendo 6.380 com COVID-19	Avaliar os desfechos maternos e o prognóstico neonatal	A prevalência de COVID-19 na gestação foi de 1,6%, tendo 1,3% necessitado ventilação mecânica. Óbito materno ocorreu em 0,1% (9). Gestantes com COVID-19 apresentavam > chance de diabetes (OR 4,51 IC 95% 2,10-9,70), doença renal (OR 21,57 IC95% 7,73-60,10), eclâmpsia (OR 116,1 IC95% 22,91-588,50), eventos trombóticos (OR 45,10 IC95%, 17,13-118,8) e parto prematuro (aOR 1,17 IC95% 1,06-1,29), mas a chance de natimortos não foi significativamente maior (aOR 1.23, IC95% 0,87-1,75).
Stowe <i>et al.</i> (2021) Inglaterra <sup>11</sup>	Coorte	2825 natimortos entre 1/4/2019 a 30/6/2020	Avaliar o risco de natimortos durante a pandemia pela COVID-19 na Inglaterra	Entre 1/4/2020 e 30/6/2020 houve 543 natimortos (0,41% IC95% 0,38% -0,45%), em comparação com 565 natimortos (0,40% IC95% 0,37% -0,44%) para o mesmo período do ano anterior Razão de taxa de incidência: 1,02; IC95% 0,91-1,15; p =0,69). Não houve diferença nas taxas de natimortalidade antes e durante a pandemia.
Wei <i>et al.</i> (2021) Canadá <sup>5</sup>	Metanálise	Análise de 42 estudos com 438.548 gestantes	Avaliar a relação entre a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e os resultados adversos maternos e perinatais	Em comparação com o grupo sem infecção por SARS-CoV-2 na gravidez, COVID-19 foi associada à PE (OR 1,33, IC 95% 1,03-1,73), parto prematuro (OR 1,82, IC 95% 1,38 a 2,39) e natimorto (OR 2,11, IC 95% 1,14 a 3,90). Comparado com COVID-19 leve, COVID-19 grave foi fortemente associada com PE (OR 4,16, IC 95% 1,55-11,15), parto prematuro (OR 4,29, IC 95% 2,41-7,63), diabetes gestacional (OR 1,99, IC 95% 1,09 a 3,64) e baixo peso ao nascer (OR 1,89, IC 95% 1,14 a 3,12).
Mor <i>et al.</i> (2021) Israel <sup>12</sup>	Coorte	6120 gestantes	Analisar o efeito da primeira onda da COVID-19 sobre o atendimento na emergência obstétrica e os resultados perinatais	O nº médio de internações de emergência para parto foi menor, em comparação com os períodos 2017 a 2019. A taxa de natimortos foi maior no grupo de estudo (0,4%) que no grupo controle (0,1%). A idade gestacional no parto, taxas de parto prematuro, complicações na gravidez, pós-datismo, tipo

<p>Chmielweska <i>et al.</i>(2021) 16 países<sup>7</sup></p>	<p>Metanálise</p>	<p>40 estudos</p>	<p>Avaliar as alterações maternas, fetais e neonatais durante a pandemia da COVID-19</p>	<p>de parto, nº de partos cesáreos de emergência e mortalidade fetal intraparto foram semelhantes em ambos os grupos.</p> <p>Houve aumento significativo da natimortalidade (OR 1,28 IC95% 1,07-1,54) e na mortalidade materna (OR 1,37 IC95% 1,22-1,53). Partos prematuros não tiveram alteração significativa em comparação aos índices pré-pandemicos (OR 0,94 IC95% 0,87-1,02). Não foi identificada associação significativa com diabetes gestacional materno, distúrbios hipertensivos de gravidez, tipo de parto e partos prematuros &lt;34 semanas.</p>
<p>Di Toro <i>et al.</i> (2020) Itália/EUA<sup>13</sup></p>	<p>Metanálise</p>	<p>1100 gestantes</p>	<p>Relatar os resultados maternos e neonatais relacionados à COVID-19</p>	<p>A prevalência de pneumonia foi 89% e admissão na UTI foi de 8%. O curso clínico da Covid-19 na gestação não é severo na maioria das ♀. Ocorreram 3 natimortos, 3 neomortos e 5 mortes maternas. A taxa de cesárea foi 85%, taxa de admissão na UTI neonatal foi 2%, 19/444 RN foram positivos para SARS-CoV-2 ao nascer, mas a TV não foi claramente demonstrada. A IG média no parto foi de 38 semanas, a taxa de parto prematuro (&lt;37 semanas) foi avaliada em 17 estudos, com prevalência de 23% (IC de 95% 12-37; 17 estudos, 684 RN).</p>
<p>Been <i>et al.</i> (2020) Holanda<sup>14</sup></p>	<p>Estudo quase-experimental</p>	<p>1.599.547 neonatos</p>	<p>Observar o impacto das medidas contra COVID-19 implementadas no país em março de 2020 em relação à incidência de partos prematuros</p>	<p>Dos 1.599.547 neonatos, 56.720 nasceram após implementação das medidas contra a COVID-19. Após as medidas iniciais em 9/3/2020 observou-se redução na incidência de prematuridade nos meses seguintes: ±2 meses [n=531.823], OR 0,77, p=0,003; ±3 meses [n=796.531], OR 0,85, p=0,028 e ±4 meses [n=1.066872], OR 0,84, p=0,023. A redução após medidas de 15/03/2020 foi de menor magnitude, não estatisticamente significativo.</p>

Nenhuma mudança ocorreu após 23/03/2020.

Ashish <i>et al.</i> (2020) Nepal <sup>15</sup>	Coorte prospectivo	21.763 gestantes com IG>22 semanas	Estimar o nº de partos institucionais e as consequências (taxa de mortalidade, natimortos) e a qualidade do serviço, de 1/01/2020 a 30/5/2020 (12 semanas antes e 9 semanas durante o confinamento).	Houve redução de 52,4% no nº médio de nascimentos semanais antes do bloqueio (1.261), para 651 durante o confinamento. Houve aumento na taxa de natimortos de 14/1000 para 21/1000 NV durante o confinamento (p=0,0002). A mortalidade neonatal institucional aumentou de 13/1000 para 40/1000 NV (p=0,002). Houve queda na qualidade na assistência.
Adhikari <i>et al.</i> (2020) EUA <sup>6</sup>	Coorte	3.374 mulheres grávidas, sendo 252 com COVID-19	Avaliar os resultados adversos associados à infecção por SRAG por SARS-CoV-2 na gravidez e descrever os resultados neonatais	Não houve diferença entre prematuridade, PE e taxa de cesáreas (52 mulheres [21%] vs 684 mulheres [23%]; RR 0,94; IC95% 0,73-1,21; p=0,64). A infecção neonatal precoce por SARS-CoV-2 ocorreu em 6 de 188 bebês testados (3%).
Mattar <i>et al.</i> (2020) Singapura <sup>16</sup>	Coorte prospectivo	16 grávidas com COVID-19	Descrever e avaliar os resultados em mulheres grávidas com COVID-19 em Singapura.	Das 16 gestantes, 37,5% foram infectadas no 1º trimestre, 43,8% no 2º e 18,7% no 3º trimestre. Não houve mortalidade materna. Cinco gestações produziram nascidos vivos a termo, houve 2 abortos espontâneos com 11 e 23 semanas e as outras 9 gestantes continuaram a gestação.
Dávila <i>et al.</i> (2020) Peru <sup>17</sup>	Transversal	114 gestantes com COVID-19	Avaliar os riscos perinatais, morbidade, mortalidade e os resultados sorológicos dos RN	36,8 % dos neonatos testaram positivo para IgM e IgG do SARS-CoV2, 14,9 % das gestantes apresentaram rotura prematura de membranas, 8,8% parto prematuro e 6,1% das gestantes apresentaram PE. Prematuridade e BPN ocorreram em 10,5% e 2,6% (3) neonatos faleceram.
Main <i>et al.</i> (2020) EUA <sup>18</sup>	Coorte	132.853 gestantes	Analisar a repercussão sobre a taxa de nascidos pré-termos durante o pico da	Não se observou alterações em relação à prematuridade, apenas leve aumento nos casos entre

pandemia de COVID-19 (abril a julho 2020) 28-31 semanas (OR 1,11; IC95% 1,03-1,20).

Capobianco <i>et al.</i> (2020) China <sup>19</sup>	Metanálise	13 estudos	Avaliar as complicações clínicas em gestantes e neonatos	A prevalência de complicações maternas foi de 45% (IC 95% 24,0% –67,0%) e da taxa de partos cesáreos 88,0% (IC 95%: 82,0% –94,0%). Menos de 20% das gestantes foram internadas em UTI. A proporção de prematuros foi de 23% (IC 95%: 11,0% –39,0%) e a taxa de infecção dos neonatos foi de 6% (IC95 % 2,0 %-12,0 %).
---	------------	------------	--	---

PE: pré-eclâmpsia. RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; RN: recém-nascido; OR: odds ratio (razão de chance); aOR: razão NV:nascidos vivos; BPN: baixo peso ao nascer

Os resultados dos estudos selecionados demonstram que em relação à gestante os principais desfechos identificados na pesquisa foram: aumento de pré-eclâmpsia/eclâmpsia e de mortalidade materna. Em relação aos resultados perinatais observou-se principalmente o aumento da incidência de partos prematuros e da natimortalidade.

### PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا E A MORTALIDADE MATERNA.

Com relação as taxas de pré-eclâmpsia (PE) e de mortalidade materna, Villar *et al.* descrevem que entre as 706 gestantes com COVID-19 houve aumento de 76% do risco de desenvolver PE e eclampsia, em comparação com 1424 grávidas não infectadas<sup>9</sup>. Além disso, observaram importante aumento na taxa de mortalidade materna (RR=22,3)<sup>9</sup>. A PE grave foi responsável por 4 óbitos maternos entre as 11 gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 que faleceram<sup>9</sup>. Wei *et al.* também descrevem aumento na taxa de PE, sendo este de 33%, nas mulheres grávidas infectadas pelo vírus<sup>5</sup>. Dávila *et al.* descreverem taxa de PE em 6,1% das gestantes. Chmielewska *et al.* relatam aumento de 37% na taxa de mortalidade materna relação aos índices pré-pandêmicos<sup>7,17</sup>.

### PREMATURIDADE

Sobre a relação entre os partos prematuros e as gestantes infectadas pela COVID-19, Wei *et al.* descrevem aumento de 82% na taxa de prematuridade em comparação às grávidas não infectadas e aumento de 329% se relacionado aos casos graves da doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (OR: 4,29). Jering *et al.* também

relatam acréscimo na taxa de prematuridade, em torno de 17% e Villar *et al.* relataram aumento de 59%<sup>5,9,10</sup>.

## NATIMORTALIDADE

Na atual pandemia da COVID-19 se torna de grande relevância descrever a relação entre a infecção e a taxa de natimortos. Segundo a metanálise feita por Chmielewska *et al.* ocorreu incremento na natimortalidade de 28% em comparação às gestantes não infectadas pelo vírus<sup>7</sup>. Já Mor *et al.* mostraram que a taxa de nascidos mortos triplicou<sup>12</sup>. Wei *et al.* ao compararem as gestantes infectadas com as saudáveis, demonstraram o dobro dos casos de nascidos mortos nas gestantes com COVID-19 (OR:2,11)<sup>5</sup>.

## DISCUSSÃO

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 pode levar à síndrome respiratória aguda grave e devido à sua grande virulência, vem levando a uma das epidemias mais graves do século XXI<sup>3,20</sup>. Sua infecção não só envolve o trato respiratório, como também outros sistemas como o cardiovascular<sup>5,20</sup>. Inicialmente pensava-se que mulheres grávidas teriam os mesmos riscos e características clínicas que não grávidas, porém essa perspectiva mudou, e observa-se atualmente que as alterações fisiológicas, imunes e psicológicas podem afetar o modo de ação dessa doença<sup>5,20</sup>.

Diversos são os estudos que relatam os principais sinais e sintomas, relacionados à infecção pelo vírus em gestantes<sup>3,20</sup>. Eles divergem em relação à frequência dos sintomas, no entanto o principal sintoma relatado é a febre<sup>3,20</sup>. Wang *et al.* descrevem a presença da febre em 91% das gestantes sintomáticas, enquanto Han *et al.* a relatam em 64,8% dos casos<sup>3,20</sup>. Outros principais sintomas relatados foram a tosse, fadiga e dispneia, e na maioria dos casos o curso clínico das gestantes foi benigno<sup>13,20</sup>. É relatado piora da dispneia nas pacientes que contraíram o vírus no terceiro trimestre da gestação, isso se deve ao fato do útero estar mais dilatado, “empurrando” o diafragma, diminuindo dessa forma a atividade pulmonar<sup>13,20</sup>. Mesmo as mulheres grávidas sofrendo alterações em seu organismo, Papapanou *et al.* relatam que em geral as gestantes têm menor incidência de infecção sintomática em comparação com a população<sup>21</sup>.

As principais complicações associadas à COVID-19 em gestantes são a pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Villar *et al.* e Wei *et al.* descrevem aumento significativo na

incidência de PE em grávidas infectadas, Villar *et al.* relatam interrogam se a COVID-19 se manifesta como PE ou se ela aumenta o risco do desenvolvimento da doença<sup>9,22</sup>. Wei *et al.* relatam hipóteses para a forma de associação entre essas enfermidades, descrevendo que o vírus SARS-CoV-2 pode se ligar aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 e provocar a disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e vasoconstrição, com isso ocasionando o surgimento da pré-eclâmpsia. Outra hipótese exposta seria que a infecção pelo vírus poderia criar um estado pró-inflamatório sistêmico, levando à disfunção endotelial e consequente PE<sup>5</sup>. No entanto, ao comparar a taxa de incidência de distúrbios hipertensivos nas gestantes antes e após a pandemia, Chmielewska *et al.* demonstraram não haver diferenças significativas, o que mostra a ausência de consenso entre a relação da PE com a infecção pelo SARS-CoV-2<sup>7</sup>.

A taxa de mortalidade materna sempre foi uma preocupação para o Brasil e o resto do mundo, e na pandemia não é diferente. Segundo o Boletim Observatório Covid-19 foi observado em 2020 uma média semanal de 12,1 mortes maternas. Já até o dia 26 de maio em 2021 houve aumento significativo para 47,9 óbitos maternos devido à infecção pelo vírus<sup>8</sup>. Além disso, foi notado que essas mortes acontecem principalmente nos 2º e 3º trimestres de gestação, pelas mudanças na circulação materna, com a finalidade de atender à demanda do crescimento fetal<sup>8</sup>. Dois estudos relataram aumento significativo na mortalidade materna relacionada a infecção pelo SARS-CoV-2. Villar *et al.* afirmaram que qualquer tipo de sintoma eleva o risco de mortalidade materna<sup>9</sup>. Já Chmielewska *et al.* relataram aumento significativo na taxa de mortalidade materna, relacionando com diminuição do acesso a serviços de saúde, muitas vezes devido ao fato da preocupação de se infectar pelo vírus e pela redução do número de transportes públicos<sup>7</sup>. Outro ponto a ser relacionado é a redistribuição da equipe de maternidades, para o combate da COVID-19 em outras áreas, com isso diminuindo a assistência para as gestantes<sup>7</sup>. No entanto, Mattar *et al.* em estudo na China, não encontraram associação da infecção pelo SARS-CoV-2 com aumento na taxa da mortalidade materna<sup>16</sup>.

Outra complicação cuja associação com a infecção pelo patógeno vem sendo estudada é a prematuridade<sup>5,10</sup>. Em seus estudos Wei *et al.* e Jering *et al.* relataram aumento significativo na taxa de partos prematuros em gestantes infectadas, em comparação às não infectadas. (Shu Qin Wei, Jering)<sup>5,10</sup>. Wei *et al.* ainda descreveram



que a gravidade da doença está relacionada a maiores taxas de prematuridade, evidenciando também aumento nos casos de recém-nascido com baixo peso gestacional nas infecções graves<sup>5</sup>. (Shu Qin Wei). Porém, dois estudos americanos do ano de 2020 não verificaram alterações importantes relacionadas às taxas de partos prematuros em mulheres grávidas infectadas pelo SARS- Cov- 2, enquanto Jering *et al.* em 2021 já encontraram aumento de 17% na taxa de prematuridade<sup>6,10,18</sup>. Isso demonstra a necessidade de mais estudos sobre a associação entre a taxa de prematuridade e a gravidade da infecção pelo vírus<sup>6,18</sup>.

Com relação à natimortalidade, diversos estudo vem relatando aumento das taxas. Wei *et al.* e Villar *et al.* relataram o dobro do número de casos em gestantes infectadas em comparação às saudáveis, já Mor *et al.* observaram que ocorreram três vezes mais casos, enquanto Chmielewska *et al.* encontraram taxa bem menor (28%)<sup>5,7,9,12</sup>. Wei *et al.* descreveram sinais de má perfusão placentária na histopatologia, o que contribuiria para o aumento tanto na taxa de natimortos quanto de partos prematuros<sup>5</sup>. Contudo, outros dois estudos não relataram aumento na taxa de natimortalidade no período pandêmico em comparação ao período pré-pandêmico<sup>10,11</sup>.

As principais limitações deste estudo se devem principalmente ao fato da maioria dos estudos serem retrospectivos e ocorrer heterogeneidade das populações estudadas, o que limita a comparabilidade dos resultados. Também podem ter ocorrido erros na transcrição dos dados por tratar-se de estudos observacionais. Por se tratar de uma doença nova que vem se apresentando com formas graves e fatais, muitos estudos apresentam tamanho amostral pequeno e resultados diferentes em relação à situação geográfica e econômica dos países de estudo.

## CONCLUSÕES

O presente estudo descreve as principais alterações maternas e fetais relacionadas à infecção pelo vírus SARS-CoV-2, apontando que a COVID-19 é responsável principalmente pelo aumento da PE//eclampsia, prematuridade e aumento da mortalidade materna e neonatal. Pelo curto período de tempo da existência da doença, são necessários novos estudos para melhor analisar essas repercussões e comprovar futuramente a relação das associações citadas ao longo do estudo com a infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Rodrigues C, Baía I, Domingues R, Barros H. Pregnancy and Breastfeeding During COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Published Pregnancy Cases. *Front Public Health*. 2020; 8:558144. doi: 10.3389/fpubh.2020.558144.
2. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 538:180-186. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.064.
3. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):763-767. doi: 10.7150/ijms.49923.
4. Medeiros KS, Sarmiento ACA, Martins ES, Costa APF, Eleutério J Jr, Gonçalves AK. Impact of SARS-CoV-2 (COVID-19) on pregnancy: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2020;10(11):e039933. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039933.
5. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021;193(16):E540-E548. doi: 10.1503/cmaj.202604.
6. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, Spong CY. Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2029256. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29256.
7. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, Meulen J van der, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2021;9(6):e759–72.
8. Boletim Observatório Covid-19. Brasil, Ministério da Saúde – Boletim Observatório Covid-19 (29-05).
9. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021; e211050. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
10. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, Solomon SD. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(5): 714-17. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9241.
11. Stowe J, Smith H, Thurland K, Ramsay ME, Andrews N, Ladhani SN. Stillbirths During the COVID-19 Pandemic in England, April-June 2020. *JAMA*. 2021; 325(1):86-7. doi: 10.1001/jama.2020.21369.
12. Mor M, Kugler N, Jauniaux E, Betsler M, Wiener Y, Cuckle H, Maymon R. Impact of the COVID-19 Pandemic on Excess Perinatal Mortality and Morbidity in Israel. *Am J Perinatol*. 2021;38(4):398-403. doi: 10.1055/s-0040-1721515.
13. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):36–46.
14. Been JV, Ochoa LB, Bertens LCM, Schoenmakers S, Steegers EAP, Reiss IKM.

- Impact of COVID-19 mitigation measures on the incidence of preterm birth: a national quasi-experimental study. *The Lancet Public Health*. 2020;5(11):e604–11.
15. Kc A, Gurung R, Kinney MV, Sunny AK, Moinuddin M, Basnet O, et al. Effect of the COVID-19 pandemic response on intrapartum care, stillbirth, and neonatal mortality outcomes in Nepal: a prospective observational study. *The Lancet Global Health*. 2020;8(10):e1273–81.
  16. Mattar CN, Kalimuddin S, Sadarangani SP, Tagore S, Thain S, Thoon KC, et al. Pregnancy Outcomes in COVID-19: A Prospective Cohort Study in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2020;49(11):857–69.
  17. Dávila-Aliaga C, Espínola-Sánchez M, Mendoza-Ibáñez E, Guevara-Ríos E, Torres-Marcos E, Hinojosa-Pérez R, et al. Perinatal outcomes and serological results in neonates of pregnant women seropositive to SARS-CoV-2: A cross-sectional descriptive study. *Medwave*. 2020; 20(11):e8084.
  18. Main EK, Chang S-C, Carpenter AM, Wise PH, Stevenson DK, Shaw GM, et al. Singleton preterm birth rates for racial and ethnic groups during the coronavirus disease 2019 pandemic in California. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):239–41
  19. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S, Mondoni M, Piana A, Dessole F, et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 252:543-58.
  20. Han Y, Ma H, Suo M, Han F, Wang F, Ji J, Ji J, Yang H. Clinical manifestation, outcomes in pregnant women with COVID-19 and the possibility of vertical transmission: a systematic review of the current data. *J Perinat Med*. 2020; 48(9):912-24. doi: 10.1515/jpm-2020-0431.
  21. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, Siristatidis C. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(2):596. doi: 10.3390/ijerph18020596.
  22. Li W, Yu N, Kang Q, Zeng W, Deng D, Chen S, Feng L, Wu J. Clinical manifestations and maternal and perinatal outcomes with COVID-19. *Am J Reprod Immunol*. 2020 Nov;84(5):e13340. doi: 10.1111/aji.13340.

# RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA

## INTERVENTIONAL RADIOLOGY

---

*Anna Paula B de A Coutinho<sup>1</sup>; Carlos Pereira Nunes<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Aluna de Graduação em Medicina da Unifeso,

<sup>2</sup> Prof. Titular em Medicina da Unifeso [barros.annapaula30@gmail.com](mailto:barros.annapaula30@gmail.com)

### RESUMO

**Introdução:** A descoberta do Raio-X propiciou uma enorme evolução na área de saúde. Surgia a imagem no auxílio ao diagnóstico e, futuramente, no auxílio à terapêutica médica. **Objetivos:** Demonstrar os principais procedimentos realizados na radiologia intervencionista pelo aperfeiçoamento das técnicas e materiais utilizados, evidenciando diagnósticos e tratando comorbidades. **Métodos:** Trabalho acadêmico, baseado em pesquisa de artigos científicos ou publicações, impressa em livros públicos, obtidos em Bibliotecas, artigos em PDF ou na WEB. **Desenvolvimento:** O aperfeiçoamento das técnicas, os tratamentos minimamente invasivos, a diminuição do tempo de recuperação e hospitalização, propiciaram a expansão da radiologia intervencionista além do tratamento endovascular, incluindo a oncologia, ginecologia, obstetrícia, nefrologia, gastrointestinais, transplantes, pediatria, neurologia e trauma. **Conclusão:** A radiologia intervencionista vem ocupando cada vez mais espaço nos hospitais e deve ser impulsionada pela adoção de módulos técnicos nos cursos de medicina e implantação de serviços de Radiologia intervencionista nos Hospitais.

**Descritores:** radiologia, radiologia intervencionista (RI), Raio-X (RX), radiografia, ressonância magnética (RM), Ultrassonografia (US)

### ABSTRACT:

**Introduction:** The discovery of the X-ray provided a huge evolution in the health field. The image appeared to aid diagnosis and, in the future, to aid medical therapy. **Aims:** Demonstrate the main procedures performed in interventional radiology by improving the techniques and materials used, highlighting diagnoses and treating comorbidities. **Methods:** Academic work, based on research of scientific articles or publications, in Portuguese, printed in public books, obtained in Libraries, articles in PDF or on the WEB. **Development:** The improvement of techniques, minimally invasive treatments, reduction of recovery time and hospitalization, allowed the expansion of the use of interventional radiology in addition to endovascular treatment, including oncology, gynecology, obstetrics, nephrology, gastrointestinal, transplants, pediatrics, neurology

and trauma. **Conclusion:** Interventional radiology has been occupying more and more space in hospitals and should be boosted by the adoption of technical modules at medicine course and the implementation of interventional radiology services in hospitals.

**Keywords:** radiology, Interventionalradiology, X-RAY, interventional radiography, interventional resonance imaging, interventional ultrasonography

## INTRODUÇÃO

A descoberta do Raio-X em 1895 por Wilhalm Conrad Röntgen, fez com que as especialidades médicas apresentassem uma enorme evolução na área de saúde. Apesar da relevância da anamnese e do exame físico para o diagnóstico das doenças, não se dissociou, na medicina moderna que surgia, a importância da utilização da imagem no auxílio ao diagnóstico e na terapêutica. Alguns visionários combinaram o uso do Raio-X e o contraste para o estudo do Sistema Nervoso, tumores e malformações arteriovenosas. <sup>(1)</sup>

Muitos anos depois, um jovem médico, Werner Forssman, inconformado com a precariedade dos métodos diagnósticos da época, se inspirou para experimentar, em si mesmo, o cateterismo cardíaco em uma veia de seu antebraço, guiado por fluoroscopia, e fez um RX para mostrar o sucesso do experimento. Recebeu muitas críticas, mas foi contemplado, junto com André Cournand, Dickinson e Richards Jr, com o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina, pela descoberta do cateterismo cardíaco direito e medidas hemodinâmicas. <sup>(1)</sup>

Cournand escreveu o método do cateterismo do ventrículo direito. O cateterismo de Ventrículo esquerdo só foi feito em 1942. “A década de 1940-1950 foi tão profícua que, a não ser pelo aperfeiçoamento do material, tudo que se faz até hoje em cateterismo direito é essencialmente o mesmo que se fazia então”. <sup>(2)</sup>

Dr. Charles Dotter, considerado o pai da Radiologia Intervencionista, juntamente com Dr. Melvin Judkins seu estagiário, foi pioneiro em utilizar cateteres para dilatação de obstruções arteriais, técnicas de fibrinólise arterial em baixas doses, inventou o cateter-laço, desenvolveu adesivos biológicos para oclusão vascular e ablação de órgãos, biópsia hepática transjugular e introduziu a angiografia vascular. <sup>(1)</sup> Para combater o alto nível de re-estenose, em 1969, Dotter propôs o implante de uma prótese endovascular para sustentação da parede do vaso após a intervenção, a qual deu o nome de **stent**, material dentário de moldagem idealizado pelo dentista Charles Stent. <sup>(3)</sup>

A técnica de dilatação percutânea de obstrução vascular, apesar do entusiasmo

de Dotter, só obteve sucesso em vários centros europeus e com Andreas Grüntzig, na Suíça, que desenvolveu um cateter de dilatação com dupla luz e um balão não-elástico e os usou em artérias femorais e poplíteas e, em 1977, estendeu seu uso com sucesso as artérias coronárias, impulsionando a cardiologia invasiva, simplesmente diagnóstica, para a intervencionista. <sup>(3)</sup>

Esses procedimentos minimamente invasivos alcançaram um progresso enorme, evitando várias cirurgias e se alastrando por outras áreas da medicina como no tratamento da hemorragia gastrointestinal, embolização de varizes esofágicas através do acesso transhepático, embolização intra-arterial de malformações vasculares, tumores, malformações arteriais pulmonares, embolização de tumores ósseos, quimioembolização intra-arterial de metástases hepáticas. <sup>(1)</sup>

O radiologista intervencionista utiliza instrumentos como cateteres introduzidos nos vasos sanguíneos para acessar órgãos profundos como fígado, rins e ossos, sem que sejam necessárias grandes incisões na pele ou tecidos. Estes procedimentos são realizados em salas de hemodinâmicas que utilizam um aparelho de Fluoroscopia em arco C. A invenção do Fluoroscópio por Thomas Edson, após descobrir o tungstato de cálcio, permitiu o início da história da Hemodinâmica. A fluoroscopia permite a visualização da emissão contínua de Raio-X, apresentado em monitor de TV. <sup>(4)</sup>

Diagnosticar e tratar as doenças de forma menos agressiva possível, com menor risco, menor trauma físico para o paciente, tornando mínimas as taxas de infecção e o tempo de internação é a concepção correta para a Radiologia Intervencionista, através do aumento do conhecimento de física biomédica e da segurança no trabalho, procura também reduzir as taxas de exposição à radiação ionizante. <sup>(1)</sup>

## OBJETIVOS

**Primário:** buscar as vantagens e desvantagens dos procedimentos executados, as patologias e procedimentos atendidos em contraponto as cirurgias ou tratamentos convencionais.

**Secundário:** demonstrar a necessidade de implantar o serviço de radiologista intervencionista como especialidade fundamental nas emergências de Hospitais de média e alta complexidade e impulsionar o ensino de módulos técnicos nos cursos de medicina.

## MÉTODOS

**Trabalho acadêmico, baseado em pesquisa de artigos científicos ou publicações, impressa em livros públicos, obtidos em Bibliotecas, artigos em PDF ou na WEB, tendo como descritores - a radiologia e a radiologia intervencionista - seu uso diagnóstico e terapêutico, que englobasse a maior área de atuação médica possível.**

Foram pesquisados 24 artigos mais, ao final, foram incluídos 15 artigos de interesse.

Os critérios de inclusão foram artigos acadêmicos, livros, publicações de procedimentos e métodos de trabalho realizados por radiologistas intervencionistas na área médica.

Os critérios de exclusão foram os artigos sobre a “Saúde Pública”, SUS, Radiação Ionizante e proteção radiológica que, embora tenham sido citados iriam requerer um grande estudo, artigos sobre IAM ou Indicações da Sociedade Brasileira de Cardiologia, não foram incluídos, pois estes procedimentos são, na sua grande maioria, executados por cardiologistas intervencionistas ou especialistas em hemodinâmica.

Os sites pesquisados foram:

<http://www.researchgate.net/publication> - [Revista Ciências em Saúde](#)

[http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais\\_simposio](http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio)

<http://www.scielo.br>- Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Radiologia Brasileira, Jornal Vascular Brasileiro, Circulation: Cardiovascular Interventions.

<https://www.revistas.usp.br/>

<https://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso>

<http://www.revistaneurociencias.com.br>

<https://docs.bvsalud.org> ; <http://fi-admin.bvsalud.org>

## **DESENVOLVIMENTO**

As técnicas intervencionistas iniciaram no campo das doenças cardiovasculares e hoje possuem atuação em quase todas as áreas da medicina, como: oncologia, ginecologia, obstetrícia, nefrologia, gastrointestinais, transplantes, pediatria e neurologia.

(1)

Os procedimentos mais comuns da Radiologia intervencionista são:

## **QUIMIOEMBOLIZAÇÃO INTRA-ARTERIAL**

Quimioembolização arterial consiste em promover isquemia e ação citotóxica, pela injeção de agentes embolizantes, contendo quimioterápicos aplicada nos vasos que nutrem o tumor. Há uma redução do suprimento arterial do tumor e reduz os efeitos



colaterais da quimioterapia, pois não há o retorno do quimioterápico para a circulação sistêmica. Não é uma técnica curativa, apenas mantém o paciente portador de hepatocarcinoma na fila do transplante hepático pois aumenta sua sobrevida. <sup>(1)</sup>

### **ANGIOGRAFIA POR SUBTRAÇÃO DIGITAL (ASD)**

A Angiografia por Subtração digital (ASD) dos vasos cervicais e cerebrais é um procedimento em que se injeta contraste não iônico - iodo, gadolínio ou CO<sub>2</sub> – para produzir imagem radiográfica vascular do Sistema Nervoso Central, excluindo estruturas ósseas e partes moles. <sup>(1)</sup>

A ASD é uma forma de melhorar a qualidade das imagens médicas, por exemplo, o iodo como absorve mais radiação que o sangue ou os tecidos moles é usado para realçar os vasos sanguíneos. Porém, se a substância contrastante não produz resultado satisfatório, se obtém duas imagens, uma com a inclusão da solução de contraste e a outra sem. Um circuito eletrônico digitaliza as duas imagens calcula a diferença entre elas e o resultado é apresentado no monitor (método convencional). Assim, se consegue eliminar a maior parte da imagem de fundo – ossos, gorduras, músculos - realçando os vasos sanguíneos no sistema conhecido com DAS (Figura1). <sup>(5)</sup>

Mesmo utilizando-se de técnicas modernas e meticulosas, por ser uma técnica invasiva, em pacientes com hemorragia subaracnóidea ou pacientes idosos com doença cérebro-vascular difusa, HAS (Hipertensão arterial sistêmica) não controlada e AIT (Ataque Isquêmico Transitório), podem apresentar ou ter agravamento de angioespasmo. <sup>(6)</sup>

Outros exames como a Angiotomografia computadorizada (ATC) estão sendo utilizadas de forma mais confiável na medida de aneurismas, trombos e espessamentos parietais. Por não serem invasivas apresentam menor risco iatrogênico além de seu menor custo. <sup>(6)</sup>

A ASD, embora seja o exame de maior confiabilidade, não é mais amplamente utilizada. É realizada para confirmação diagnóstica, como nos casos de ATC negativos, quando o diagnóstico de aneurisma intracraniano for alto, como nos pré-operatórios, ou quando o tratamento endovascular for o escolhido. <sup>(6)</sup>

Atualmente, as técnicas de imagem usando ATC e ARM (Angiografia por Ressonância Magnética) são mais usadas. <sup>(1)</sup>

Figura 1 – Angiografia comum e ASD de Carótida Esquerda





A) Angiografia comum

B) Angiografia por Subtração Digital

Fonte: Barbosa<sup>4</sup>

### **FILTROS DE VEIA CAVA INFERIOR (FVCI)**

Os filtros são colocados em pacientes com embolia pulmonar e trombose venosa profunda que possuem contra-indicação para terapia de anticoagulação. <sup>(7)</sup>

São dispositivos metálicos colocados na veia cava inferior, logo abaixo das veias renais, para impedir a migração de trombos venosos que se originam das veias dos membros inferiores ou veias pélvicas, impedindo-os de atingir o coração e os pulmões. Todos os pacientes que são candidatos ao procedimento devem realizar um cavograma de veia cava inferior, com injeção de contraste em uma veia femoral, para verificar uma veia limpa antes da colocação do filtro na veia femoral. Os filtros podem ser colocados de forma percutânea e os mais comuns são os de Greenfield, que forma um cone de 6 fios metálicos. Todos os filtros são sujeitos a erro, são inseridos por cateter, sob controle do fluoroscópico. <sup>(7)</sup>

Os filtros de Veia Cava Inferior são usados em muitas condições clínicas e podem causar complicações tardias se não forem monitorados, como: Trombose Venosa Profunda, TEP, Edema Pulmonar recorrente, Síndrome Pós-Trombótica, trombose de veia cava-inferior, fratura de haste ou dispositivo e estarão relacionadas ao tempo de permanência do filtro. <sup>(3)</sup>

### **ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTÂNEA (ATP)/IMPLANTE DE STENT**

Procedimento para dilatação mecânica de artéria, veia ocluída ou estenótica, por material obstrutivo principalmente aterosclerótico, utilizando-se de um cateter balão específico, insuflado dentro da artéria ou veia. Possui mais sucesso no tratamento de estenoses e oclusões curtas e isoladas como pacientes com claudicações, úlceras que não cicatrizam em extremidade inferior, dor em repouso, ATP para revascularização das

artérias ilíacas, femoral, poplítea e tibial. É um procedimento seguro, com baixa morbidade e mortalidade, permitindo alívio da angina, Doença Arterial Obstrutiva Periférica e isquemia, sem cirurgia. <sup>(7)</sup>

O comprimento e diâmetro dos balões da angioplastia são adaptáveis ao vaso alvo, desde coronárias, vasos periféricos como citamos, carótidas até artérias intracranianas muito frágeis. <sup>(1)</sup>

Em alguns casos, os stents metálicos podem ser usados para os implantes intraluminais para dar suporte intravascular e melhorar a patência do vaso. <sup>(1)</sup> São usados nas artérias ilíacas, coronárias, renais e femorais. Na obstrução maligna da veia cava superior e inferior, alivia a condição venosa e também na doença venosa oclusiva benigna. <sup>(7)</sup>

A hipertensão renovascular é uma das causas da hipertensão secundária e é causada pela estenose das artérias renais. É diagnosticada quando o nível de renina é 1,5 vezes maior no sangue venoso do rim distal à estenose arterial renal, do que em sangue coletado na veia renal oposta ou da veia cava inferior. Se comprovada, uma angioplastia da artéria renal vai provocar uma queda da renina e melhora da hipertensão do paciente. <sup>(7)</sup>

A Angioplastia transluminal percutânea é menos segura em oclusões de segmentos longos e estenoses extremamente calcificadas. <sup>(7)</sup>

## **NEFROSTOMIA PERCUTÂNEA**

A obstrução do trato urinário pode ser diagnosticada pela urografia intravenosa ou ecografia e requer tratamento imediato para impedir lesão do tecido renal e perda da função renal. A obstrução do trato urinário é preocupante quando não irá cessar, no caso de cálculos grandes, obstrução maligna, infecção do trato urinário podendo desenvolver sepse. Outra causa comum são os tumores que podem comprimir e obstruir o ureter. Quando a obstrução requer tratamento e alívio, pode ser feita uma nefrostomia percutânea onde, na posição pronada, póstero-lateral, se insere um cateter de drenagem no trato urinário dilatado, sob orientação fluoroscópica ou ecográfica. A drenagem do cateter é externa e o material é enviado para cultura e citologia. É colocado um stent no sítio da obstrução que permite a drenagem urinária interna do rim na bexiga. <sup>(7)</sup>

A ureterorenoscopia ou endoscopia renal permite a inserção de endoscópio, os tumores uroepiteliais podem ser biopsiados e os cálculos coraliformes podem ser

removidos. Os cálculos pequenos podem ser removidos por litotripsia. <sup>(7)</sup>

## **EMBOLOGIAÇÃO DE ANEURISMAS INTRACRANIANOS**

Os aneurismas são dilatações anômalas de uma artéria ou vaso causadas pelo enfraquecimento de sua parede, criando uma bolha que pode se romper ocasionando uma hemorragia ou derrame provocando a compressão da massa encefálica. Para diagnóstico, utiliza-se a técnica de angiografia cerebral e, quando necessário, uma intervenção onde pode se utilizar a embolização por micro molas destacáveis – implantes de filamentos de platina - no interior do aneurisma ou o tratamento convencional que é a cirurgia de clipagem de aneurisma através da craniotomia. <sup>(4)</sup>

Porém, certos aneurismas estão localizados em sítios extremamente difíceis de serem acessados com segurança, por isso a embolização transcater é o tratamento de escolha e, através de uma incisão na artéria femoral, é inserido um cateter especial de embolização para trombosá-lo com um balão destacável ou espiral metálica destacável. <sup>(7)</sup>

As duas técnicas são eficientes no tratamento do aneurisma cerebral. No caso da craniotomia, é um método mais invasivo, requer um tempo maior de recuperação do paciente, aumentando o risco de infecção, enquanto a embolização tem o inconveniente de expor o paciente e os médicos a altas doses de radiação ionizante por RAIOS-X. Lunelli afirma que a dose efetiva para os médicos envolvidos em dez procedimentos de embolização cerebral pode chegar a 18,5  $\mu$ SV sendo que o limiar de exposição de um indivíduo é de 20 MSV ao ano. No entanto, inequivocamente o método endovascular é menos invasivo, com menor tempo de recuperação e menos sujeito a infecções. <sup>(4)</sup>

As malformações arteriovenosas também podem ser trombosadas para prevenir hemorragia. O agente oclusivo escolhido vai depender da configuração da malformação e podem incluir uma série de materiais sólidos como: espiral, esfera espuma de álcool de polivinila ou materiais acrílicos líquidos que são usados para endurecer dentro das malformações. <sup>(7)</sup>

## **EMBOLOGIAÇÃO TRANSCATER**

Embolização é o procedimento para tratar as hemorragias, quando o tratamento clínico falha e a cirurgia não pode ser realizada, como nos casos de sangramento pélvico após fratura pélvica. Duas técnicas angiográficas podem ser usadas para diminuir o sangramento arterial: infusão de vaso constritor através de cateter posicionado e a

embolização.<sup>(7)</sup> Nos deteremos na descrição da embolização.

A embolização é realizada para que exista a menor perda de sangue possível na hora da cirurgia, ocluindo a artéria no pré-operatório através de um cateter arteriográfico, posicionado dentro da artéria, onde o radiologista injeta pequenas quantidades de material particulado enquanto observa no fluoroscópio, até que o leito arterial esteja ocluído. Pode ser feito em tumor vascular no rim, para corrigir malformações arteriovenosas e fistulas no corpo.<sup>(7)</sup>

Vários agentes embolizantes podem ser usados como: partículas de Gelfoam, espirais de aço, microesferas de gelatina, partículas de polivinilálcool e colas.<sup>(1)</sup>

A escolha do material embolizante dependerá de diversos fatores como o tamanho da artéria a ser ocluída, duração do tempo da oclusão, pois as partículas de Gelfoam produzem uma oclusão temporária, as colas e espirais produzem oclusão permanente e os balões ocluem aneurismas cerebrais e fistulas.<sup>(7)</sup>

Na fratura pélvica, deve haver reconhecimento da lesão e redução mecânica para estabilização da pelve para conter o sangramento venoso, que são 85-90% dos casos. O diagnóstico é feito por exame físico e estudo radiográfico. Se a instabilidade hemodinâmica persistir, o sangramento arterial continuar, realizar uma angiografia seletiva e embolização. A hemorragia costuma estar relacionada ao rompimento dos pequenos ramos colaterais ilíacos internos, como: artéria glútea superior, pudenda interna e sacral lateral.<sup>(8)</sup>

Somente realizar a embolização pélvica quando detectar o extravasamento de contraste. Usar embolizantes temporários, como Gelfoam, em pedaços de 2 a 4 mm<sup>3</sup> de diâmetro, para manter circulação colateral e acabar com a hemorragia. Os embolizantes de menor diâmetro envolvem risco de isquemia e as molas podem ser usadas sozinhas ou em combinação. Se não houver indicação precisa do local do sangramento, as embolizações não são recomendadas. O fluxo venoso pélvico não pode ser contido por meio de embolização arterial. Podem ocorrer complicações como isquemias, infarto, infecções e disfunção erétil em pacientes do sexo masculino, mas são raras e bem toleradas pelos pacientes.<sup>(8)</sup>

Quando as artérias que serão embolizadas suprem órgãos ou artérias término-terminais, como a mesentérica superior, que fornece sangue ao intestino delgado e grosso, não deve ser feita, pois sofrem um grande perigo de causar infarto nestes órgãos. A embolização é mais segura quando existe uma circulação colateral.<sup>(7)</sup>

Pacientes instáveis podem se beneficiar dos tratamentos com a radiologia intervencionista, com redução da necessidade de cirurgia. <sup>(7)</sup>

## **CORREÇÃO ENDOVASCULAR DE ANEURISMAS PERIFÉRICOS**

Implantação de stent revestido com tecido impermeável (endoprótese) para selamento endovascular de um aneurisma arterial. <sup>(1)</sup>

As endopróteses foram desenvolvidas para doença arterial aneurismática. Na área de trauma, podem ser usadas para fechamento de hemorragias de artérias e veias, refazendo o conduto vascular, mantendo a perfusão do leito. Nas situações de emergência, em vasos de pequeno calibre e áreas muito tortuosas, sua utilização é crítica em roturas e dissecções, por não serem muito flexíveis e o processo de liberação do revestimento ser mais complexo. Seu uso é muito bem aceito para vasos como a aorta. <sup>(8)</sup>

O tratamento de oclusões arterial crônica, aneurisma periférico e lesão vascular traumática, sobretudo de aorta torácica e seus ramos com anatomia distorcida com presença de falso aneurisma e hipertensão venosa são complicadores para o tratamento cirúrgico, mas perfeita para pacientes de risco e colocação de endopróteses. <sup>(8)</sup>

Nas extremidades superiores, as lesões arteriais braquiais são as lesões mais freqüentes e seu diagnóstico não necessita de angiografia. Na presença de fraturas e lesões, os espasmos arteriais podem simular lesões, podendo a angiografia diferenciar espasmo e oclusão, porém a abordagem cirúrgica possui ótimos resultados para a solução do problema. <sup>(8)</sup>

Nas extremidades inferiores, as técnicas endovasculares percutâneas podem ser usadas como embolização em sangramentos musculares e oclusão por balão nos métodos pré-operatórios. Pode ser realizada a embolização da artéria femoral profunda, na presença de fístulas arteriovenosas ou feridas inguinais contaminadas, nestes casos as molas podem ser posicionadas proximal ou distais à lesão. Deve-se preservar a artéria femoral comum porque a região pode ter anastomoses vasculares e assim, o implante de stents ou endopróteses nesta topografia deve ser evitado. <sup>(8)</sup>

O padrão-ouro continua sendo o reparo aberto com bypass venoso, no entanto, o reparo endovascular apresenta um menor tempo de internação e é uma opção viável em pacientes idosos, com comorbidades, alto risco cirúrgico, eletivos, com baixa expectativa de vida, com uma anatomia favorável ao procedimento. <sup>(9)</sup>

O bom senso e a experiência da equipe são importantes na escolha das técnicas

usadas para tratamento do Aneurisma da Artéria Poplítea (AAPs) pela via cirúrgica, aneurisma acima de 2cm ou sintomático, ou pela via cirurgia endovascular com endoprótese. O AAPs são os aneurismas mais freqüentes entre os aneurismas periféricos (70% dos casos), acometendo principalmente idosos do sexo masculino.<sup>(9)</sup>

## **TROMBÓLISE**

A trombólise direcionada por cateter é onde o trombolítico age dentro do trombo, com repercussão sistêmica irrelevante. Os melhores resultados são encontrados quando aplicado em 48 horas do evento oclusivo, podendo ser usada em até 2 semanas.<sup>(1)</sup>

O tratamento por trombólise endovenosa é substituído pela trombólise intra-arterial, sendo método de eleição para alguns pacientes com Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi). A identificação da oclusão arterial é feita por arteriografia, sendo o diagnóstico mais seguro, mas tendo como desvantagens a existência de poucos serviços hospitalares equipados com neuroradiologia intervencionista 24 horas, custos altos, procedimento invasivo e demora para o início do tratamento. A infusão seletiva do trombolítico permite uma concentração alta da droga no trombo, doses menores de trombolítico, maior eficácia na recanalização da oclusão de grandes artérias, menores efeitos sistêmicos, possível manipulação mecânica do trombo e realização de angioplastia.<sup>(10)</sup>

Os pacientes indicados para trombólise intra-arterial são os com AVCi da circulação anterior, com duração dos sintomas de 3-6 horas, pacientes com oclusão dos ramos principais da artéria cerebral média, na janela de 3 horas, e nos pacientes com AVCi por oclusão do sistema vértebro-basilar.<sup>(10)</sup>

A combinação da trombólise endovenosa e intra-arterial parece ser a melhor escolha, pois aproveita as 2 modalidades: rapidez do tratamento endovenoso com a melhor definição diagnóstica e a efetividade do tratamento intra-arterial.<sup>(10)</sup>

## **TROMBOASPIRAÇÃO**

Combinação da trombólise farmacêutica, lise do trombo e aspiração para encurtar o tempo de retirada de trombos.<sup>(1)</sup>

A manipulação mecânica do trombo é mais rápida e tem menor chance de sangramento que a trombólise química. Entre os dispositivos usados temos microbalões e microcateteres com alças de sucção, captura de trombos ou dispositivos para ablação de trombos com laser ou ultrassom. Estes dispositivos são desenvolvidos para retirar os

trombos com maior rapidez e segurança, com menor risco de complicações, promovendo a recanalização do vaso ocluído. Esta técnica é mais eficaz quando associada à trombólise química, mas o trombolítico pode ser usado em doses menores e é de grande utilidade devido a potencial embolização distal pós-manipulação do trombo. <sup>(10)</sup>

## **EMBOLOGIAÇÃO DE ARTÉRIAS UTERINAS**

Os miomas de útero estão presentes em até 40% das mulheres em idade reprodutiva. O único tratamento realizado era a histerectomia, sendo realizados 400.000 procedimentos anuais. A partir de 1991, médicos franceses começaram a utilizar a embolização uterina como alternativa ao tratamento dos miomas do útero. Em 1995, foram publicados os primeiros resultados que indicavam um método altamente eficiente, validando o procedimento percutâneo. Um exemplo de tratamento (Figura 2), foi a punção e cateterismo da artéria femoral direita, estudo angiográfico das artérias uterinas e embolização com esferas calibradas (Embosferas®) de 500–700, por meio de estudo angiográfico pré e pós-embolização. <sup>(11)</sup>

Uma das principais causas de mortalidade materna em todo o mundo são as complicações hemorrágicas. As hemorragias pós-parto são imprevisíveis e secundárias a ocorrência de útero atônico, após parto normal ou prolongado, lesão uterina ou cervical após parto instrumental e cesariana com complicações cirúrgicas associados a placenta prévia ou acreta, atraso do sangramento – hemorragia secundária após 24 hs, sangramento descontrolado após histerectomia de emergência por hemorragia pós-parto. As medidas classicamente usadas para manter a paciente viva, sua capacidade reprodutiva e parar o sangramento são: massagem uterina, ocitócitos, reposição de líquidos, tamponamento uterino com gases ou balões (balão de Bakri), compressão manual de matriz, reparo cirúrgico, manutenção da placenta in loco ou posterior, tratamento com metotrexato ou grandes pontos (B-Lynch). Porém, algumas vezes a complicação hemorrágica leva a tratamentos mutilantes e agressivos como histerectomia e a ligadura das artérias hipogástricas. <sup>(12)</sup>

Estudos comprovam que a ausência de coagulação intravascular disseminada, do extravasamento no angiograma e da instabilidade hemodinâmica são os fatores que influenciam as taxas da embolização da hemorragia pós-parto com sucesso clínico de 80 – 90 %. O controle de sangramento possui números ainda mais otimistas 98%. Após a embolização pélvica, a gravidez acontece a termo. O material de escolha foram partículas de Gelfoam ou slurry grosso, pois a oclusão é de 2 a 4 semanas, suficiente

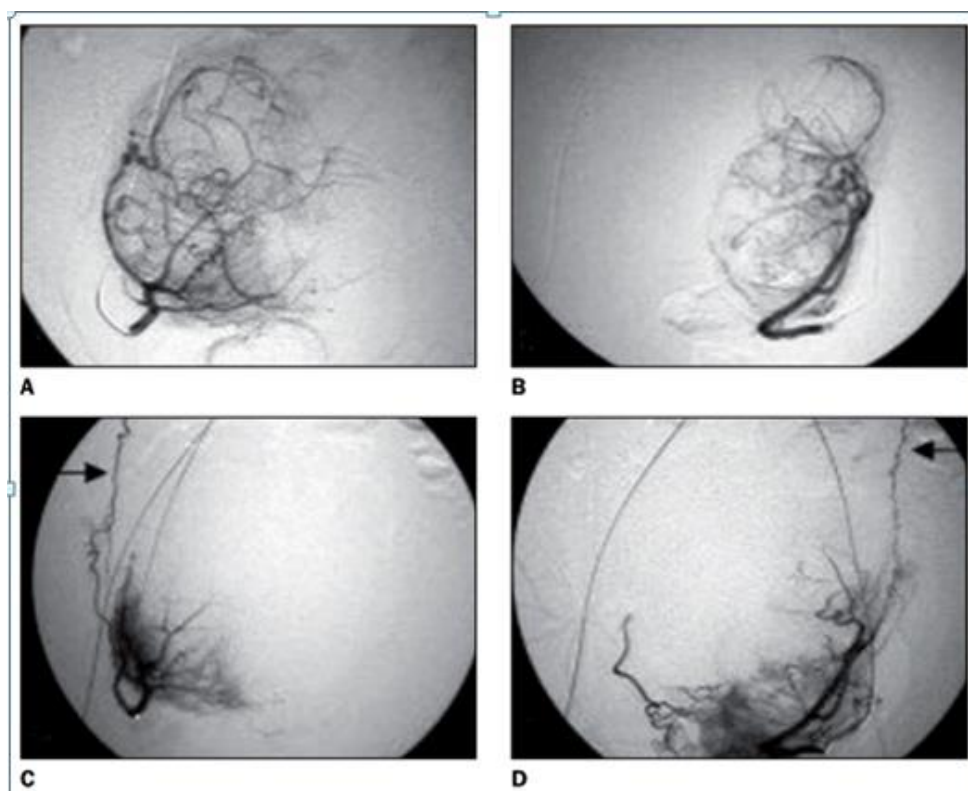


para evitar hemorragia adicional, permite desenvolvimento lento de colaterais e previne isquemias. Os autores pesquisados são enfáticos em afirmar, que esta técnica nos dá alta taxa de sucesso, preserva a fertilidade e deve ser usada nas situações de emergência, nas hemorragias puerperais sem vacilar ou tentar outras manobras. <sup>(12)</sup>

A embolização é realizada sob condições fluoroscópicas, usando os cateteres angiográficos. A hemorragia puerperal é a maior condição para tratamento com a radiologia intervencionista, mas existem outras indicações, sejam eletivas ou de emergência, como: gravidez ectópica cervical, prenhes no colo do útero, hemorragia pós-aborto induzido ou espontâneo, atonia uterina após trabalho de parto prolongado, complicações pós-cesarianas, hemorragias tardias após parto vaginal ou cesárea e sangramentos pós-histerectomia. <sup>(12)</sup>

A radiologia intervencionista na obstetrícia está indicada na emergência inesperada nos casos de hemorragia no parto ou puerpério e, esta técnica deve estar presente na prática clínica dos hospitais com equipe especializada. <sup>(12)</sup>

Figura 2. Procedimento de Embolização uterina:



A: Cateterismo seletivo de artéria uterina direita. B: Cateterismo seletivo do lado esquerdo similar ao direito. C: Após a embolização, observa-se o desaparecimento dos ramos que irrigam os miomas com preservação dos ramos principais e da artéria ovariana direita. D. Após embolização há preservação dos ramos principais e da artéria ovariana esquerda (seta).

Fonte: Kisilevzky<sup>(11)</sup>

## **ABLAÇÃO**

A ablação percutânea por imagem, em pacientes com risco cirúrgico alto, está sendo cada vez mais usada para tratamentos de tumores benignos e malignos. Existem inúmeras modalidades: térmica, não térmica, por Radiofrequência, micro-ondas, crioablação, ultrassonografia focalizada de alta intensidade, ablação por laser, eletroporação irreversível, ablação química (etanol e ácido acético) e braquiterapia. <sup>(13)</sup>

A presença de hipertensão arterial refratária e hipopotassemia em jovens, nos leva a suspeita clínica de adenoma adrenal, produtor de aldosterona, em pacientes com história familiar positiva. O tratamento convencional é a ressecção cirúrgica, porém, a ablação dos nódulos adrenais funcionantes, em pacientes com hipertensão, para normalização hormonal, vem proporcionando uma melhora na pressão arterial e na redução da necessidade de anti-hipertensivos. <sup>(13)</sup>

## **ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA (RFA)**

Destruição de tecidos tumorais pela aplicação de calor no fígado, rins ou pulmão. Indicada para tumores pequenos é curativa e pode ser utilizada em conjunto com a quimioembolização hepática para reduzir a massa tumoral. <sup>(1)</sup>

O tumor sólido mais comum no mundo é o carcinoma hepatocelular (HCC), com a ocorrência de um milhão de novos pacientes por ano e o segundo maior alvo de metástases. “A maior parte dos tumores hepáticos quando diagnosticados, já não apresenta possibilidade de ressecção, sendo a RFA em alguns casos, a única chance de cura ou palição, tanto para tumores primários como secundários”. <sup>(14)</sup>

A remoção de tumores hepáticos é muitas vezes contra-indicada, pois as lesões podem ser muito grandes, múltiplas, com envolvimento de estruturas vasculares importantes, associadas a doenças extra-hepáticas, mal localizadas, pacientes com cirrose e comorbidades, idade avançada e função hepática insuficiente. Os tratamentos alternativos com Radiofrequência (RFA) são utilizados nestes casos e, são capazes de destruir o tumor com menos complicações graves e óbitos. A ablação é utilizada para tratamento paliativo das neoplasias em tumores de 3-4 cm de diâmetros. <sup>(14)</sup>

Pode ser executado por laparotomia, laparoscopia e percutânea. Porém, observou-se que a taxa de sucesso com a RFA esteve relacionada à técnica empregada. Usando a laparotomia, a recidiva foi de 16,3% e nos casos percutâneos foi de 35,2%, o que se refere a exatidão do posicionamento da agulha com o uso do ultra-som intra-operatório. É usado como ponte para o transplante e método alternativo para tumores

recorrentes após ressecção. O tratamento por ablação é um método seguro, efetivo e rápido. <sup>(14)</sup>

A ablação por radiofrequência tem sido usada para realizar o isolamento elétrico das veias pulmonares e tem se mostrado mais eficaz no controle do ritmo cardíaco do que o uso de fármacos, especialmente em jovens com fibrilação atrial (FA) paroxística sintomática, sem cardiopatia estrutural. Este procedimento vem sendo substituído pela crioablação no tratamento da FA. <sup>(15)</sup>

## **CRIOABLAÇÃO**

A crioablação é a destruição de tecidos usando congelamento. <sup>(1)</sup> A crioablação por balão no tratamento da Fibrilação Atrial Paroxística (FA) vem sendo disponibilizada no Brasil, embora já difundida mundialmente. As veias pulmonares são ocluídas inteiramente pelo criobalão insuflado. Com uma única aplicação, a crioenergia resfria a energia do balão, isolando a veia pulmonar. Os benefícios e segurança da crioablação são tão eficazes quanto à ablação por radiofrequência da FA, porém mais rápida. Pode provocar mais lesões frênicas, por isso deve-se estimular o nervo frênico durante o isolamento das veias direitas. <sup>(15)</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A radiologia intervencionista tem como vantagem um corte mínimo, menos invasivo, com probabilidade reduzida a infecções, menor tempo de internação, procedimentos rápidos, menor chance de sangramento, recuperação mais rápida e, com isso, menor tempo de hospitalização.

As novas técnicas vêm se desenvolvendo rapidamente e torna-se importante a integração da equipe médica, multidisciplinar, onde as terapias minimamente invasivas são incorporadas as rotinas médicas. Os avanços das técnicas de imagem levaram a uma mudança de paradigma e hoje, a radiologia não é simplesmente uma auxiliar ao médico no diagnóstico, mas ela é uma especialidade efetiva e incomparável no tratamento, através das intervenções guiadas e vem ocupando cada vez mais espaço nos Hospitais.

Observamos que a radiologia intervencionista indicada na Obstetrícia, quando relacionada com possível hemorragia no parto ou puerpério imediato, e no Trauma, para tratamento de pacientes politraumatizados, precisa ser um serviço implantado na Emergência dos Hospitais, para que haja uma resposta rápida a estas intercorrências.

Precisamos de profissionais capacitados para que essa nova abordagem terapêutica ocorra na prática. Os cursos de medicina precisam preparar estes profissionais para que conheçam a especialidade e comecem a ser treinados ainda na área acadêmica.

Em geral, os tratamentos intervencionistas são rápidos e efetivos e devem ser implantados ambulatorialmente, nos atendimentos especializados, nas internações curtas com eficácia igual ou superior as alternativas cirúrgicas existentes, com médicos especialistas e no atendimento das emergências das Unidades de Saúde dos Hospitais e Unidades Básicas de Saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nasser F, Cardoso RS, Silva SG de J. Radiologia Intervencionista: Passado, Presente e Futuro / Interventional Radiology: Past, Present and Future. RevCiencSaude [Internet]. Disponível em: [\(PDF\) Radiologia Intervencionista: Passado, Presente e Futuro / Interventional Radiology: Past, Present and Future \(researchgate.net\)](#) . [Revista Ciências em Saúde](#). DOI:[10.21876/rcsfmit.v1i1.506](#) ;1(1):15-1.2011
2. Gottschall CAM. 1929-2009: 80 Anos de Cateterismo Cardíaco – uma História Dentro da História. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S2179-83972009000200019>. Artigo Especial. Rev. Bras. Cardiol. Invasiva 2009; 17(2):246-68.
3. [Dudzinski](#) MD, Giri J, [Rosenfield](#) K. Interventional Treatment of Pulmonary Embolism. [Interventional Treatment of Pulmonary Embolism | Circulation: Cardiovascular Interventions \(ahajournals.org\)](#) Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004345> Circulation: Cardiovascular Interventions. 2017;10:e004345
4. Barbosa RM, Pacheco N, Felipe J. Radiologia intervencionista: Embolização de Aneurisma cerebral.[http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais\\_simposio/arquivos\\_up/documentos/artigos/1b8af7cbe80c8680a64f7df98bceeeeb.pdf](http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/1b8af7cbe80c8680a64f7df98bceeeeb.pdf). 2015: 1-10
5. Caraschi LC, Frére AF, Azevedo PM, Schiabel H. Subtração de imagens digitais - Vantagens e inconvenientes dos métodos de comparação e de complemento Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/11/735913/id233893.pdf> . Departamento de Engenharia Elétrica. 609-610 .2019
6. Laureano SV, Zirretta CJ, Kock AH. Angiografia por Tomografia Computadorizada dos Aneurismas Intracranianos. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842002000300006> (scielo.br). Artigo Original. RadiolBras 2002;35(3):155–160
7. Novelline AR, Fundamentos de Radiologia de Squire, 5ª Edição, Professor de Radiologia, Harvard Medical School, Editora Artes Médicas Sul Ltda, 1999; 548-573

8. Carnevale CF, Moreira MA. Papel da radiologia intervencionista no atendimento ao paciente politraumatizado. <https://www.revistas.usp.br/revistasdc/article/view/58925/6190>. RevMed (São Paulo). 2011 out.-dez.;90(4):201-214.
9. Gonçalves FA, Pelek AC, Nogueira SL, Carvalho FR, Stumpf AM, Gomes ZR, Kluthcovsky GA. Comparação entre cirurgia aberta e endovascular no tratamento do aneurisma da artéria poplítea: uma revisão. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.008817> (scielo.br). Jornal Vascular Brasileiro. Artigo de revisão.2018 Jan.-Mar.; 17(1):42-48
10. Teixeira AR , Silva DL , Ferreira V. Tratamento Trombolítico no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. [neuro \(revistaneurociencias.com.br\)](http://neuro.revistaneurociencias.com.br). Artigo de Revisão. Neurociências 5-17.2004
11. Kisilevzky N. Embolização uterina para tratamento de miomas sintomáticos: impacto na qualidade de vida. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842007000500003>(scielo.br). Artigos Originais. RadiolBras. 2007;40(5):289–296
12. Meneguetti BB, Vasconcellos MJ. Radiologia Intervencionista em Obstetrícia. Disponível em: <http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/2237>. 2020. CADERNOS DA MEDICINA. Unifeso.v. 3, n. 1, 2020, pp. 04-15 ISSN ISSN 2595-234X
13. Tibana TK, Fornazari VAV, Gutierrez Junior W, Marchiori E, Szejnfeld D, Nunes TF. O que o radiologista deve saber sobre o papel da radiologia intervencionista em urologia. Radiol Bras. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2018.0035> (scielo.br). Ensaio Iconográfico. 2019 Set/Out;52(5):331–336.
14. Fontenelle M, Colaneri PR, Nunes SB, Chaib E, Ipolitto G, Gama-Rodrigues J, Saad W, Cecconello I. São Paulo (SP). Ablação por radiofrequência de tumores hepáticos primários e metastáticos: experiência em 113 casos. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202007000100008> (scielo.br) ABCD ArqBrasCirDig 2007; 20(1):38-44 Fenelon G, Scutto G, Fischer C, Perin AM, MakdisseAngelo PVA. Balloon Cryoablation for the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation. Brasil. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20170108> (scielo.br). Case Report . Arq. Bras. Cardiol. 109 (3). 2017.

# OBESIDADE, GESTAÇÃO E DESFECHOS NEONATAIS.

## OBESITY AND ITS CONSEQUENCES FOR PREGNANCY AND NEONATAL OUTCOMES.

---

*Camilla Mathias Secco<sup>1</sup>; Flavio Eduardo Morgado<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. secco.camilla@gmail.com.

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

### RESUMO

**Introdução:** A obesidade é considerada uma doença crônica de causa multifatorial que possui prevalência elevada e mundialmente crescente. O desequilíbrio entre gasto e consumo energético aliado a diminuição da atividade física contribuem para o cenário atual. O predomínio dessa doença na população, que atinge todas as faixas etárias de ambos os sexos, tem contribuído para a maior prevalência da obesidade no período gestacional, cujo estado antropométrico materno é um fator de risco para desfechos desfavoráveis tanto maternos quanto neonatais. **Objetivo:** Avaliar as consequências da obesidade durante a gestação e seus desfechos maternos e neonatais. **Métodos:** Revisão de literatura por artigos publicados nas plataformas Pubmed, Scielo, Google Acadêmico nos últimos dez anos. **Desenvolvimento:** A associação entre ganho ponderal inadequado e a presença de sobrepeso e obesidade gestacional são fatores de risco para complicações como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, síndrome da apneia obstrutiva do sono, fenômenos tromboembólicos, infecções no puerpério e óbito materno. Além disso, a obesidade materna é responsável por desfechos negativos fetais e neonatais como macrossomia, descolamento prematuro de placenta, síndrome do desconforto respiratório, prematuridade, hipóxia e até morte fetal. **Conclusão:** Para minimizar as complicações da obesidade no período gestacional é notável a necessidade de um Pré-Natal informativo e orientado por profissionais de saúde capacitados que estimulem o controle e a perda de peso e que também atuem buscando os fatores de risco relacionados com os desfechos mais frequentes.

**Descritores:** “Obesidade”, “Gestacional”, “Complicações”

### ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is considered a chronic disease of multifactorial cause that has a high and growing prevalence worldwide. The imbalance between energy



expenditure and consumption coupled with a decrease in physical activity contributes to the current scenario. The prevalence of this disease in the population that affects all age groups of both sexes, has contributed to the higher prevalence of obesity in the gestational period. Maternal anthropometric status is a risk factor for both maternal and neonatal unfavorable outcomes. **Objective:** To assess the consequences of obesity during pregnancy and their maternal and neonatal outcomes. **Methods:** This is a literature review where articles were selected on the Pubmed, Scielo, Google Scholar, published in the last ten years. **Development:** The association between inadequate weight gain and the presence of overweight and gestational obesity are risk factors for complications such as gestational diabetes, pre-eclampsia and eclampsia, obstructive sleep apnea syndrome, thromboembolic phenomena and infections in the puerperium and maternal death. , maternal obesity is responsible for negative fetal and neonatal outcomes such as macrosomia, placental abruption, respiratory distress syndrome, prematurity, hypoxia and even fetal death. **Conclusion:** To minimize the complications of obesity during the gestational period, the need for an informative prenatal and guided by trained health professionals to encourage control and weight loss and also to seek risk factors related to outcomes is noteworthy. more frequently.

**Keywords:** “Obesity”; “Gestational”; “Complications”

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica causada por diversos fatores que de forma majoritária ocorre pelo desequilíbrio energético, quando há mais consumo que gasto. Esse desbalanço leva ao aumento de peso. Nas últimas décadas, a população tem aumentado o consumo de alimentos com alto aporte calórico, elevada palatabilidade, menor poder de saciedade e de fácil absorção e digestão<sup>1,2</sup>.

No cenário atual, percebe-se, uma diminuição dos níveis de atividade física e aumento da ingestão de calorias somados a uma mudança do padrão sócio comportamental em que há diminuição do número de refeições feitas em casa, necessidade de refeições em pouco espaço de tempo e alimentação em “fast-food”, fatores determinantes para o ganho excessivo de peso. Com isso, há uma prevalência crescente da obesidade em diversas partes do mundo<sup>1</sup> se tornando uma epidemia mundial que avança em ritmo cada vez mais acelerado, atingindo mais ou menos 30% da população global (mais de 2 bilhões de pessoas). Em 2017 o Global Burden Of Disease afirmou que “desde 1980, a prevalência da obesidade dobrou em mais de 70



*países e aumentou continuamente na maioria dos outros países.* <sup>3</sup>

Um dos muitos impasses para solucionar essa epidemia é que diversos fatores contribuintes não são possíveis de serem modificados a curto prazo, como por exemplo, a desigualdade social, urbanização, estilo de vida e economia. No entanto, ainda há programas de prevenção que podem ser eficazes para minimizar esse cenário como o combate a obesidade na infância através do aleitamento materno exclusivo, alimentação adequada, pratica de exercícios físicos. Medidas simples que são acessíveis e eficazes para a prevenção de uma obesidade futura<sup>3</sup>.

O excesso de peso, por estar correlacionado a alta mortalidade e morbidade, é um dos principais agravos de saúde pública<sup>4</sup>. No Brasil, o excesso de peso e a obesidade tem atingido todas as faixas etárias de ambos os sexos, abrangendo todos os níveis de renda<sup>5</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), um a cada cinco adultos será obeso em 2025.<sup>4</sup>. Segundo, *Macedo LO et al* aproximadamente 60% das mulheres que se enquadram no período reprodutivo, no Brasil, estão com sobrepeso. Conseqüentemente, há um crescente do número de gestantes obesas<sup>6</sup>.

No âmbito clínico há diversas formas de avaliar o excesso de peso, porém, para uma avaliação cotidiana e em nível populacional, recomenda-se o uso do Índice de Massa Corporal (IMC), que é determinado pela divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado<sup>7</sup>. Classifica-se como sobrepeso o IMC de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> e obesidade o IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, sendo esta dividida em: grau I, 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>; grau II, 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>; e grau III maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup>.<sup>8</sup>

O aumento da obesidade na população tem levado a maior prevalência de gestantes obesas, que está intimamente relacionada a mais fatores de risco para as complicações para a gestante, parto ou neonato. O período gestacional pode tanto provocar a obesidade como também pode exacerbá-la, quando já esta presente na vida da gestante. Essa combinação entre ganho ponderal inadequado e a presença de sobrepeso e obesidade gestacional são fatores de muito significado, pois o estado antropométrico materno, tanto antes quanto durante a gestação, são questões de saúde publica, já que estão relacionadas a um risco aumentado de conseqüências adversas, associando-se a complicações maternas e perinatais como diabetes gestacional, síndrome da apneia obstrutiva do sono, distúrbios hipertensivos, pré-eclampsia, eclâmpsia, fenômenos tromboembólicos, parto prematuro, cesarianas, macrossomia fetal, morte fetal, infecção puerperal e até morte materna<sup>8-10</sup>.

## OBJETIVOS

**Primário:** Avaliar as consequências da obesidade durante o período gestacional e suas complicações tanto maternas quanto neonatais.

**Secundário:** Avaliar a necessidade de formas de controle da obesidade gestacional.

## MÉTODOS

Revisão de literatura referente a obesidade relacionada ao período gestacional e suas consequências para a gestação, parto e neonato, por pesquisa realizada nas plataformas PUBMED e BVS, empregando os descritores “obesity”, “gestation” e “complications” para artigos publicados entre 2011 a 2021.

## RESULTADOS

Foram encontrados 5.949 artigos no Pubmed e 2.113 no BVS. Foram utilizados 22 artigos, sendo utilizados como critério de exclusão todos aqueles que não apresentaram dados relevantes para serem extraídos e fora do período estabelecido. Como critério de inclusão, empregou-se aqueles que apresentaram dados pertinentes a pesquisa. Também foram selecionados caderno de atenção básica e protocolos devidos á sua relevância.

A Tabela 1 exibe o quadro sinóptico dos artigos selecionados, indicando sua relevância para esta revisão.

Tabela 1: Quadro sinóptico dos artigos incluídos nesta revisão, indicando sua relevância.

Autor	Ano	Título	Relevância
Babore	2021	Determinants of pregnancy-induced hypertension on maternal and foetal outcomes in Hossana town administration,	Avalia a associação entre gestação e hipertensão.
Rehder	2021	Gestational Diabetes Mellitus and Obesity are Related to Persistent Hyperglycemia in the Postpartum Period	Avalia a associação entre diabetes mellitus gestacional e suas complicações maternas e neonatais.
Soca	2020	Obesity, inflammation and pregnancy, a dangerous triad.	Avalia a relação entre obesidade na gestação e o estado inflamatório que a mesma produz.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Relevância</b>
Nunes	2020	The Influence of Preeclampsia, Advanced Maternal Age and Maternal Obesity in Neonatal Outcomes Among Women with Gestational Diabetes.	Relaciona a associação entre pré eclampsia, obesidade materna, diabetes gestacional e suas consequências.
Caballero	2019	Humans against obesity: who will win?	Apresenta dados acerca da obesidade como uma epidemia.
Cavalcante	2019	Síndrome da apneia obstrutiva do sono e sua relação com o sobrepeso materno e riscos ao neonato.	Associa o estado antropométrico materno com a ocorrência da síndrome da apneia obstrutiva do sono e seus desfechos.
Gonçalves	2019	Perfil alimentar e nutricional durante gestação.	Pontua as alterações fisiológicas e endócrinas que ocorrem na gestação.
Apolonio	2019	A Relação Entre Pré-Eclâmpsia E Obesidade: Uma Revisão Integrativa.	Associa a pre eclampsia e obesidade demonstrando seus desfechos.
Mohammed	2018	Systems and WBANs for Controlling Obesity.	Avaliar os impactos da obesidade na população mundial.
Dias	2017	Obesidade e políticas públicas	Compreender a relação entre obesidade e o motivo da sua crescente prevalência.
Teixeira	2017	Características maternas de partos prematuros.	Demonstra que a obesidade é uma característica materna que predispõe a prematuridade.
Macedo	2015	Obesidade e Pré-Eclâmpsia	Avalia a associação entre a obesidade e a pré eclampsia.
Paiva	2012	Obesidade materna em gestações de alto risco e complicações infecciosas no puerpério	Relaciona as complicações do puerpério devido a obesidade gestacional.
Raposo	2011	Complicações da obesidade na gravidez	Demonstra os desfechos da obesidade gestacional.
Seabra	2011	Sobrepeso e obesidade pré-gestacionais: prevalência e desfechos associados à gestação.	Avalia o estado antropométrico gestacional e pré-gestacional e seus impactos.
Cidade	2011	Obesidade e sobrepeso pré-gestacionais: prevalência e principais complicações maternas	Relata as principais complicações maternas devido a obesidade no período gestacional.

## DESENVOLVIMENTO

A prevalência da obesidade tem crescido ao longo dos anos assim como as suas comorbidades, sendo um importante agravo de saúde pública pois atinge a população como um todo<sup>10</sup>. A obesidade é uma síndrome clínica muito frequente em mulheres em idade fértil e quando ocorre durante a gestação pode apresentar resultados desfavoráveis tanto para a mãe quanto para o neonato<sup>11,12</sup>.

O período gestacional é uma fase em que as mulheres passam por mudanças endócrinas, metabólicas, fisiológicas que alteram suas necessidades nutricionais e sua alimentação. Esse estado nutricional pode levar ao excesso de peso e conseqüentemente a desfechos adversos que influenciam na saúde da mãe e do feto<sup>11,13</sup>. O peso pré-gestacional pode ser considerado uma causa para o aumento de peso durante a gestação. Além disso, relaciona-se com a ocorrência de malformações congênitas como malformação tubo neural, cardíacas, abdominais, fendas orais, restrição do crescimento intrauterino, oligodrâminia e baixo peso ao nascimento<sup>9,13,14</sup>

O excesso de peso durante a gestação pode acarretar a permanência de elevado peso no pós-parto colaborando para a obesidade da gestante sendo considerados como fatores de risco associados a morbimortalidade perinatal pois estão associados desfechos negativos como: pré-eclampsia, diabetes gestacional, abortos, macrossomia, tromboembolismos, síndromes hipertensivas, síndrome da apneia obstrutiva do sono<sup>9,14</sup>. A obesidade gestacional causa um estado inflamatório que está associado a diminuição da circulação de micronutrientes como por exemplo folato e vitamina D que quando estão ausentes são prejudiciais para o desenvolvimento da gestação.<sup>15</sup>

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma das complicações mais frequentes da gestação e que possui prevalência crescente pois está fortemente relacionada com a obesidade e o sobrepeso materno.<sup>1,13,16</sup> É definido como grau de intolerância a glicose que se inicia durante a gravidez. No Brasil, acomete de 2,4 a 7,2% das gestações<sup>16</sup>. De acordo com a American Diabetes Association, DMG, pode ser diagnosticada quando a gestante apresenta valores de glicemia em jejum maior ou igual a 92 mg/dL ou TOTG 75g com 1 hora de glicemia maior ou igual a 180 mg/dL e/ou 2 horas de glicemia maior ou igual a 153mg/dl<sup>16</sup>.

A DMG está associada a decorrências como: macrossomia fetal, fetos grandes para idade gestacional (GIG), hipoglicemia neonatal e mortalidade perinatal. Quanto mais desajustado for o controle glicêmico mais adversas serão as complicações

perinatais<sup>16</sup>. A fisiopatologia da DMG está associada às mudanças e adaptações que ocorrem no período da gestação, devido a necessidade de glicose, aminoácidos, ácidos graxos e colesterol fetal associadas as alterações hormonais causadas pelo estrogênio, progesterona, glucagon, somatotrofina coriônica e glicocorticoides <sup>16</sup>.

À medida que a placenta cresce, ocorre também um aumento da produção de hormônios antagônicos à insulina. A DMG se instala quando a necessidade de insulina ultrapassa a capacidade de sua produção pelas células beta<sup>17</sup>.

A hiperglicemia do feto é causada pelo estado hiperglicêmico da gestante devido a placenta que transfere a glicose da mãe para o feto. Como consequência desse estado hiperglicêmico, o feto secreta insulina em elevada quantidade, levando a hiperinsulinemia fetal que age como um hormônio do crescimento desencadeando a macrossomia, retardo da maturação pulmonar levando a Síndrome do Desconforto Respiratório e a hipoglicemia do recém-nascido, pois os altos níveis de insulina favorecem a maior metabolização de glicose<sup>16</sup>.

Com a hiperglicemia fetal ocorre aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio levando a hipóxia tecidual que pode favorecer para o óbito fetal . Em resposta a esse estado de hipóxia, o feto aumenta a produção de hemoglobina, o que leva a um estado policitemico aumentando a bilirrubina fetal, causando icterícia neonatal.<sup>16</sup>

Os desfechos maternos causados pela hiperglicemia são: síndromes hipertensivas, cetoacidose, candidíase, trabalho de parto prematuro, necessidade de cesárea além da permanência da diabetes<sup>16</sup>.

O estado antropométrico gestacional predispõe a ocorrência de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia que é caracterizada pelo surgimento de um quadro hipertensivo e proteinúria após 20 semanas de gestação em mulheres normotensas ou quando há sobreposição a outros diagnósticos de hipertensão. Pode ser classificada em:

1. Hipertensão gestacional leve: com pressão arterial  $\geq 140 \times 90$  mmHg e proteinúria  $> 300$ mg/24horas.
2. Hipertensão gestacional grave: com pressão arterial  $> 160 \times 110$  mmHg e proteinúria  $\geq 2,0$  g de proteína em urina de 24 horas

Essa síndrome é uma complicação que só ocorre durante a gestação sendo causada por uma falha da segunda onda de migração trofoblástica, ocasionando uma resposta vascular irregular à implantação da placenta, que acarreta em uma alta resistência vascular periférica e agregação de plaquetas, tendo como possível desfecho

a lesão endotelial levando a uma lesão de órgão alvo. O aumento do IMC está intimamente relacionado com o aumento do risco a desenvolver a pré-eclampsia<sup>9</sup>.

A fisiopatologia que envolve a obesidade e o aumento pressórico durante a gestação possuem um denominador em comum: estresse oxidativo, dislipdemia, resistência insulínica, hiperinsulinemia, disfunção endotelial e estado inflamatório com elevação da proteína C reativa<sup>15</sup>.

A pré eclampsia quando não diagnosticada e tratada a tempo pode evoluir para sua forma mais grave, a eclâmpsia, com complicações como descolamento prematuro de placenta, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular, retardo do crescimento uterino e até mesmo a morte fetal e materna, sendo considerado um agravo da saúde pública devido aos seus riscos fatais<sup>18</sup>.

A ocorrência da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) depende da atuação de diversas variáveis como: hipertensão arterial, tabagismo, aumento da circunferência do pescoço, diabetes mellitus, idade superior a 50 anos, obesidade e gestação. É também fator de risco para a obesidade pois a ausência de um sono reparador e os pequenos despertares noturnos contribuem para a alta ingestão de calorias ao longo do dia<sup>19</sup>.

O elevado IMC antes da gestação é considerado um fator que pode predispor o surgimento desta síndrome durante o período gestacional. Quando é comparado a prevalência de SAOS entre gestantes obesas e não obesas, percebe-se que a obesidade é um fator relevante para sua ocorrência, sendo também responsável por desfechos não favoráveis como pré-eclampsia e parto cesariano e risco do neonato ficar internado em terapia intensiva<sup>19</sup>.

A obesidade gestacional pode atuar diretamente no trabalho de parto, porque o excesso de peso diminuiu a probabilidade de trabalho de parto espontâneo até a 42ª semana, devido ao estado antropométrico materno implicar em maior chance de ocorrência de parto cesáreo por estar relacionado a fatores como: macrossomia fetal, desproporção céfalo-pélvica, sofrimento fetal, falha na indução ou progressão do trabalho de parto<sup>12,20,21</sup>.

Outras complicações da obesidade como DMG, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia podem também indicar a necessidade de parto cesáreo. Segundo *Laura et al*, grávidas com obesidade apresentam de duas a quatro vezes taxas de parto cesáreo quando comparadas às de peso adequado, sendo este ainda mais frequente quando a

obesidade é grau III (IMC maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup>)<sup>2</sup>.

Cada unidade de aumento de IMC antes da gestação implica aumento de 7% de parto por cesariana. Caso estejam presente outras comorbidades, como hipertensão, diabetes ou ambas, essa taxa aumenta para 44% ,50% e 59%., respectivamente <sup>20</sup>

O aumento de peso em excesso pode também levar a problemas com a anestesia como falha da epidural, dificuldade com a intubação e aumento de chances de ocorrer aspiração, podendo ocorrer também hemorragia, infecções pós-parto e problemas tromboembólicos <sup>20</sup>.

A prematuridade pode ser influenciada por alguns fatores genéticos e comportamentais como: síndromes hipertensivas, diabetes mellitus gestacional, extremo de idade, etilismo, tabagismo, uso de drogas e obesidade<sup>11</sup>. Também está relacionada a um baixo índice de Apgar, associado à necessidade de reanimação, incubadora, síndrome do desconforto respiratório e estado hipoglicêmico. Ademais, a obesidade gestacional pode atuar no desenvolvimento fetal, levando à má formações do todo neural, cardíacas, abdominais, fendas orais, hipospádia e encurtamento dos membros. Infelizmente, por existir fatores de risco desfavoráveis a obesidade está relacionada à morte fetal e perinatal<sup>20</sup>. O excesso de peso materno implica também em uma maior quantidade de gordura corporal do recém-nascido, aumentando seu risco para desenvolver não só obesidade na infância como também na vida adulta<sup>14</sup>.

O período pós-parto de mulheres com obesidade predispõe a intercorrências infecciosas como infecção no trato urogenital e na cicatriz pós cesariana. Comparativamente, mulheres com o IMC elevado possuem maior probabilidade de infecção que as de IMC normal<sup>19</sup>.

Como o excesso de peso pode ser considerado um fator modificável e levando em consideração que o estado antropométrico gestacional acarreta em diversos desfechos desfavoráveis tanto para mãe quanto bebe ações preventivas devem ser realizadas através do Pré-Natal<sup>1</sup>.

Devem ser feitas triagens que busquem os principais fatores de risco clínicos e características da mãe capazes de levar às complicações mais frequentes, podendo transformar a assistência do pé natal<sup>22</sup>. Dessa maneira, uma anamnese detalhada e um exame físico minucioso são importantes ferramentas de busca e prevenção<sup>22</sup>.

Como o IMG pré gestacional é um fator relevante para o ganho de peso, as consultas pré concepcionais devem incentivar as gestantes que fazem parte desse



grupo, à perda de peso antes da gestação, assim como, explicar os riscos que poderá trazer tanto para ela quanto para o neonato.

Durante a gestação, o ganho de peso deverá ser acompanhado para não só reconhecer o aumento de peso excessivo como também minimizar os efeitos da obesidade para o binômio mãe-bebê. O aumento de peso excessivo durante o período gestacional e a ausência da perda de peso pós-parto são importantes fatores de risco para a obesidade. Um pré-natal orientado e adequado torna-se imprescindível para o fortalecimento do desenvolvimento da gestação<sup>11,12,15</sup>

Um diagnóstico antecipado e um acompanhamento eficaz são importantes para um período gestacional saudável. Nesse sentido, a associação de um pré-natal adequado somado a informação as gestantes que estão com sobrepeso ou obesas acerca da uma alimentação equilibrada e a prática de exercícios físicos, sob orientação médica, é fundamental para reduzir complicações durante o período gravídico e puerperal<sup>3</sup>

Durante o pré-natal as gestantes devem ser orientadas a seguirem uma alimentação adequada tanto para a prevenção do sobrepeso gestacional quanto para não aumentarem ainda mais o excesso de peso. As mulheres com sobrepeso que desejam gestar, devem realizar uma consulta pré-concepcional para receberem orientações acerca de dieta e atividade física para diminuição do peso. Além disso, é importante estimular o aleitamento, de forma que ajude na perda de peso materna e na saúde e bem-estar infantil<sup>14,17</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A obesidade é uma doença crônica que possui prevalência elevada e crescente, aliada a graves comorbidades que influenciam a qualidade de vida. O impacto da epidemia da obesidade é alarmante e preocupante. A mudança do padrão alimentar com refeições ricas em calorias e pobres em nutrientes associado ao sedentarismo tem implicado na prevalência dessa doença a nível mundial.

Quando o excesso de peso é somado à gestação, o cenário se torna ainda mais desfavorável, porque o elevado IMC no período gestacional é fator de risco para o desenvolvimento de complicações maternas e fetais e/ou neonatais, tornando-se uma ameaça à saúde pública, pois pode produzir resultados fatais. Dentre os desfechos adversos, os mais frequentes e que estão intimamente relacionados com a obesidade são Pré-eclâmpsia e Diabetes Mellitus Gestacional.

Nesse sentido, percebe-se a importância de um pré-natal eficaz e que atue de forma informativa para tentar minimizar as complicações materno-fetais. Sendo assim, mulheres que estão acima do peso e que desejam engravidar devem ser encorajadas a perder peso e gestantes obesas devem receber um acompanhamento nutricional adequado para o controle de ganho de peso, permitindo o desenvolvimento de uma gestação saudável que garanta o bem-estar materno e fetal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diretrizes Brasileiras Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4ª ed. São Paulo, 2016.
2. Cidade DG, Margotto PR, Peraçoli JC. Obesidade e sobrepeso pré-gestacionais: prevalência e principais complicações maternas. *Comun. ciênc. saúde*, 2011; 169-182
3. Caballero B. Humans against obesity: who will win?. *Advances in Nutrition*, 2019 10 (suppl\_1), S4-S9.
4. Mohammed MS, Sendra, S, Lloret J, Bosch I. Systems and WBANs for controlling obesity. *Journal of healthcare engineering* 2018 Feb 1 [cited 2021 Aug 12];2018:1564748.
5. Dias PC, Henriques P, Anjos LAD, Burlandy L. Obesity and public policies: the Brazilian government's definitions and strategies. *Cadernos de saude publica* [Internet]. 2017 Jul 27
6. Macedo LO, Monteiro DLM, Mendes BG. Obesidade e Pré-Eclâmpsia. *FEMINA*; Março/Abril 2015; 43 (2): p 83–88.
7. *Cadernos de Atenção Básica*,. Estratégias para o Cuidado da pessoa com Doença Crônica. Diabetes Mellitus, Ministério da Saúde, Brasília–DF, 2013; 27-43
8. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2019; 19-26
9. Apolonio R, Vieira M, Cruz M, Marque D, Gomes H. A Relação Entre Pré-Eclâmpsia E Obesidade: Uma Revisão Integrativa. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, v. 2, n. 2, 2019.
10. Gonçalves ASA , Costa EJ, de Souza EO, Campos ES, da Silva F, Paiva AA. Perfil alimentar e nutricional durante a gestação. *Mostra de Trabalhos do Curso de Nutrição do Univag*, 2019; 4.
11. Teixeira GA, de Carvalho JBL, de Sena AV , de Moraes PC, de Moraes Alves TR. Características maternas de partos prematuros. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, 2017; 81(19).
12. Gomes E, Soares AL, Campos R. Obesidade e gravidez: conhecer para atuar precocemente? A realidade numa unidade de saúde familiar. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2013; 8(1), 16-20.
13. Nunes JS, Ladeiras R, Machado L, Coelho D, Duarte C, Furtado JM. The Influence of Preeclampsia, Advanced Maternal Age and Maternal Obesity in Neonatal

- Outcomes Among Women with Gestational Diabetes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2020; 42(10), 607-613.
14. Seabra G, Padilha PDC, Saunders C. Sobrepeso e obesidade pré-gestacionais: prevalência e desfechos associados à gestação. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2011; 33(11), 348-353.
  15. Soca PEM., Díaz GEF, Benítez SNG, Montero MDLÁL. Obesity, inflammation and pregnancy, a dangerous triad. *Obesity, inflammation and pregnancy, a dangerous triad*. 2020
  16. Rehder PM, Borovac-Pinheiro A, Araujo ROMBD, Diniz JAPM., Ferreira NLC, Branco ACR, Pereira BG (2021). Gestational Diabetes Mellitus and Obesity are Related to Persistent Hyperglycemia in the Postpartum Period. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2021 43, 107-112.
  17. Reis MG, Vivan RHF, de Almeida Gualtieri K. Diabetes mellitus gestacional: aspectos fisiopatológicos materno-fetais. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, 2019; 35(69), 32-45.
  18. Babore GO, Aregago, TG, Ermolo, TL, Nunemo MH, Habebo TT. Determinants of pregnancy-induced hypertension on maternal and foetal outcomes in Hossana town administration, Hadiya zone, Southern Ethiopia: Unmatched case-control study. *PloS one*, 2021; 16(5), e0250548.
  19. Cavalcante ERB, Sampaio BKO, Alcântara BFS, Gonçalves JA, Feitoza CC Síndrome da apneia obstrutiva do sono e sua relação com o sobrepeso materno e riscos ao neonato. *Femina*, 2019; 433-435.
  20. Raposo L, Ferreira C, Fernandes M, Pereira S, Moura, P. Complicações da obesidade na gravidez. *Arq Med*, 2011; 25(3), 115-122.
  21. Paiva LVD, Nomura RMY, Dias MCG, Zugaib M. Obesidade materna em gestações de alto risco e complicações infecciosas no puerpério. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2012 ;58(4), 453-458.
  22. Ferreira ETM, Moura NDS, Gomes MLDS, Silva EGD, Guerreiro MDGDS, Oriá MOB. Características maternas e fatores de risco para pré-eclâmpsia em gestantes. 2019 v. 20.

# MANEJO DO PACIENTE CIRÚRGICO SARCOPÊNICO

## PREOPERATIVE MENAGEMENT OF THE SARCOPENIC PATIENT

*Carolina C. e Costa<sup>1</sup>; João M. D. C. Blaudt<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. dracarolinacouto@gmail.com

<sup>2</sup>Aluno do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. joaomatheusdalla@gmail.com

### RESUMO

**Introdução:** Sarcopenia define uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada da quantidade e qualidade de tecido muscular esquelético, atrelada a maior morbimortalidade. É considerado um fator quase que intrínseco ao processo de envelhecimento, tendo início ainda na vida adulta. Ainda assim, apresenta grande variabilidade pessoal, e medidas para a prevenção são conhecidas e eficazes. No paciente cirúrgico, a sarcopenia é relatada como um fator associado a piores desfechos para uma serie de procedimentos, como maior taxa de complicações, maior tempo de internação e maior taxa de mortalidade. Por ser um fator possivelmente modificável, muito tem se estudado sobre maneiras de otimizar o paciente no período perioperatório. **Objetivos:** Apresentar possibilidades de terapêuticas para otimização do paciente cirúrgico sarcopenico. **Métodos:** Para encontrar evidencias acerca de possíveis intervenções positivas para desfecho do paciente cirúrgico sarcopênico, utilizamos a plataforma PUBMED para levantar artigos de revisão, ensaios clínicos e um periódico de revista, todos na língua inglesa. **Discussão:** O manejo do paciente sarcopênico envolve a experiência clínica para discriminar o paciente em risco, seguido de testes clínicos para quantificação da força e exames de imagem para confirmação diagnóstica. Em seguida é recomendada uma avaliação da gravidade da patologia. **Conclusão:** Quanto a possíveis intervenções, terapias envolvendo a exercícios de resistência e força muscular parecem ser o mais eficaz, tendo como aliado a terapia nutricional, principalmente reposição de aminoácidos e dietas aumento da ingesta proteica, entretanto mais estudos são necessários para avaliar se as medidas pré-operatórias se relacionam com desfechos positivos no pós-operatório. Ademais, não existe tratamento farmacológico ou suplementação com compostos naturais indicados para tratar a doença.

**Descritores:** “Sarcopenia”, “Cuidados pré-operatórios”, “Intervenção Cirúrgica”, “Terapia Nutricional”, “Medidas de Desfecho”

### ABSTRACT

**Introduction:** Sarcopenia defines a syndrome characterized by the progressive and widespread loss of the quantity and quality of skeletal muscle tissue, linked to greater morbidity and mortality. It is considered an almost intrinsic factor in the aging process, starting in adult life. Still, it has great personal variability, and prevention measures are known and effective. In surgical patients, sarcopenia is reported as a factor associated with worse outcomes for a series of procedures, such as higher complication rate, longer hospital stay and higher mortality rate. As it is a possibly modifiable factor, much has been studied about ways to optimize the patient in the perioperative period. **Objectives:** Present possible therapeutic possibilities for optimizing the sarcopenic surgical patient **Methods:** To find evidence about possible positive interventions for the outcome of sarcopenic surgical patients, we used the PUBMED platform to raise review articles, clinical trials and a journal journal, all in English. **Discussion:** The management of the sarcopenic patient involves clinical experience to discriminate the patient at risk, followed by clinical tests to quantify strength and imaging tests to confirm the diagnosis. An assessment of the severity of the condition is then recommended. **Conclusion:** As for possible interventions, therapies involving resistance exercise and muscle strength seem to be the most effective, with nutritional therapy as an ally, especially amino acid replacement and diets to increase protein intake, however more studies are needed to assess whether pre- are related to positive postoperative outcomes. Furthermore, there is no pharmacological treatment or supplementation with natural compounds indicated to treat the disease.

**Keywords:** “Sarcopenia”, “Preoperative Care”, “Surgical Procedures”, “Outcome Assessment”

## INTRODUÇÃO

Sarcopenia é um termo cunhado no final da década de 1980, pelo Dr. Irwin Rosenberg com o objetivo de descrever a característica, para ele, mais relacionada ao processo do envelhecimento – a perda de massa corporal magra e da força física <sup>1</sup>. Hoje, sabe-se que o processo tem início em fases mais precoces da vida, sendo observado o declínio da quantidade e da qualidade da massa muscular magra já adulto jovem <sup>2</sup>. Anorexia, estados inflamatórios crônicos, resistência insulínica, hipogonadismo, carência de vitamina D, perda de neurônios motores, baixo fluxo sanguíneo muscular, disfunções mitocondriais e causas genéticas também foram implicados na patogênese <sup>3</sup>. Também foram identificados outros fatores que contribuem para o desenvolvimento do quadro

além da idade, principalmente o baixo peso ao nascer <sup>4</sup>.

Define-se sarcopenia como “uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética e da força, com risco de eventos adversos, tais quais incapacidade física, baixa qualidade de vida e morte” <sup>5</sup>. Trata-se de uma doença muscular, considerada quase uma consequência inevitável do avançar da idade; porém se apresenta com grande variabilidade pessoal, em que a falta de exercício físico parece ser o fator preponderante. Outros mecanismos, porém, participam do processo. A redução dos níveis de hormônios presente no paciente idoso, a capacidade reduzida de síntese proteica, a ingestão proteica insuficiente, a falha do sistema de proteólise muscular com consequente acúmulo de proteínas disfuncionais no tecido e o remodelamento da placa motora contribuem para a instalação e progressão da doença <sup>5</sup>.

Fraqueza muscular é o principal critério diagnóstico para sarcopenia, que se confirma através da demonstração de baixa qualidade ou quantidade de tecido muscular. Na prática clínica, o paciente sarcopênico normalmente se queixa de fraqueza muscular, relata quedas constantes e dificuldade para se levantar da cadeira. Estes pacientes devem ser avaliados quanto à força física, a quantidade/qualidade do tecido muscular e quanto à capacidade física. O caso é considerado grave quando todos os três critérios estão presentes <sup>5,7</sup>.

O diagnóstico da sarcopenia passa pela avaliação da força muscular, para isso recomenda-se avaliar a força de pressão palmar do paciente. Pode-se realizar o teste de levantar da cadeira para avaliar a força dos membros inferiores. O uso de um dinamômetro (dinamômetro de Jamar) fornece uma medida mais precisa da força muscular. Para se avaliar a quantidade de massa muscular, o padrão-ouro entre as técnicas não-invasivas é a ressonância nuclear magnética (RNM) ou a tomografia computadorizada (TC). O resultado pode ser dado como massa muscular esquelética total, massa muscular esquelética apendicular (quando se considera apenas a massa magra dos membros) ou pode-se avaliar a quantidade de massa muscular em um grupamento muscular específico. Ambos os métodos devem ser ajustados para o perfil de cada paciente, porém permanece incerto se o ajuste deve ser feito através da altura, do peso ou do IMC. A capacidade física do paciente também deve ser avaliada, sendo o teste de velocidade da marcha o mais indicado para tal finalidade <sup>5,8</sup>.

Os estudos sobre a prevalência da patologia apresentam grande variabilidade

nos resultados, o que pode ser explicado pela falta de padronização dos critérios diagnósticos. Em um estudo de coorte inglês, foi encontrada prevalência de 4,6% em homens e 7,9% em mulheres aos 67 anos, usando os critérios propostos pelo EWGSOP. Outro estudo americano, conduzidos em pacientes idosos encontrou uma prevalência de 36,5%. Em outro estudo de coorte, conduzido em Taiwan, os resultados encontrados se assemelham mais aos encontrados no estudo britânico, com prevalência variando de 3,9 a 7,3%, e atingindo até 13,6% em homens maiores de 75 anos. O que fica evidente com os estudos conduzidos até então é um claro aumento da prevalência com a idade e a necessidade de se adaptar os pontos de corte às diferentes etnias <sup>3, 6, 9</sup>.

A relevância clínica da sarcopenia reside na capacidade da doença em levar a desfechos negativos para o paciente. Apesar de poucos estudos terem focado em testar a capacidade dos critérios do EWGSOP de identificar os indivíduos em risco de eventos adversos, é praticamente certa a relação da sarcopenia com incapacidade física, déficit cognitivo, fraturas, quedas, maior tempo de internação hospitalar e menor expectativa de vida <sup>9</sup>. Falando especificamente do paciente cirúrgico, a sarcopenia já se provou associada a uma maior mortalidade pós-operatória em vários procedimentos cirúrgicos, sendo mais estudada no contexto de neoplasias e hepatopatias. Os pacientes sarcopenicos também estão sendo relacionados a uma maior morbidade pós-operatória, com maior frequência de complicações, como por exemplo, infecção da cicatriz cirúrgica <sup>10</sup>.

## OBJETIVOS

**Primário:** Apresentar as possibilidades de terapêutica pré-operatória para o paciente sarcopênico.

**Secundários:** Apresentar sarcopenia, sua fisiopatologia e suas causas. Discutir sarcopenia como fator de risco para procedimentos cirúrgicos. Apresentar sua rotina diagnóstica.

## MÉTODOS

A pesquisa foi efetuada utilizando como base de dados a plataforma PUBMED utilizando os descritores “Sarcopenia”, “Cuidados pré-operatórios”, “Intervenção Cirúrgica”, “Terapia Nutricional”, “Medidas de Desfecho”. Foram selecionados apenas artigos no idioma inglês, do ano de 1989 até 2021.

A pesquisa inicial resultou em uma amostragem de 368 referencias. Ao todo



foram selecionados 20 artigos após revisão, incluindo revisões de literatura, estudos de coorte, ensaios clínicos e um periódico de revista.

## DISCUSSÃO

Grande parte dos estudos para avaliar os desfechos pós-operatórios em pacientes portadores de sarcopenia envolveram pacientes portadores de neoplasias malignas ou hepatopatas. Sarcopenia é um fator de risco independente para mortalidade após transplante hepático, além de aumentar a taxa de complicações no primeiro ano. A sarcopenia se relaciona com desfechos adversos em múltiplas cirurgias para ressecção de tumor como tumores gástricos, carcinoma adrenocortical, tumores de bexiga urinária, entre outros. Tem maiores taxas de complicações procedimento-específicas, como fístulas pancreáticas em pacientes submetidos a duodenopancreatectomia, além de estar relacionada com infecções da cicatriz cirúrgica. Para pacientes submetidos à ressecção do sistema biliar intra-hepático e extra-hepático devido a colangiocarcinoma, a sarcopenia levou a um maior tempo internação hospitalar (nove dias a mais). A sarcopenia também está associada a maior mortalidade ao diagnóstico para portadores de carcinoma hepatocelular e colorretal. Pacientes sarcopênicos submetidos a procedimentos cirúrgicos de emergência desenvolvem um risco aumentado para complicações e maior mortalidade intra-hospitalar <sup>6</sup>.

Para realizar uma melhor abordagem ao paciente sarcopênico é necessário fazer distinção entre a sarcopenia associada à idade, ou primária, e a sarcopenia secundária, onde existe uma causa aparente. Múltiplas patologias sistêmicas podem levar ao desenvolvimento da sarcopenia, de forma isolada ou em associação com a idade; outras causas envolvem a inatividade física e o comportamento sedentário<sup>5</sup>. A desnutrição, que é outra causa frequentemente associada à sarcopenia –principalmente a desnutrição proteico-energética – não se restringe pessoas com baixo índice de massa muscular, acometendo inclusive pacientes obesos<sup>11</sup>. Também é importante determinar o tempo de evolução da doença, diferenciando os casos agudos (com menos de seis meses de evolução) dos casos crônicos<sup>5</sup>.

As recomendações para rastreio diagnóstico do European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) propõe o protocolo F-A-C-S (find-cases, assess, confirm, determine severity). Basicamente é um protocolo de quatro etapas, a primeira etapa consiste em identificar os casos suspeitos através da suspeição clínica ou aplicação de questionários; a segunda etapa envolve os testes para a avaliação da

patologia, como teste de força de preensão, caminhada ou teste de levantar da cadeira; a terceira etapa envolve a confirmação diagnóstica através de exame específico como a absorptometria dupla de raios-x (DXA), impedância bioelétrica (BIA), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM); a quarta etapa é onde se verifica a severidade da doença através da velocidade da marcha ou outras medidas para a avaliação do desempenho<sup>5</sup>.

O manejo clínico da sarcopenia primária tem como pilar a prática de exercícios físicos, tanto de força quanto de resistência. A prática regular de exercícios físicos previne o aparecimento da sarcopenia, melhorando a qualidade da fibra muscular, impedindo a liposubstituição e melhorando o perfil inflamatório do paciente<sup>6</sup>. O jornal asiático de cirurgia recomenda que as intervenções físicas devam durar pelo menos três meses para exercer algum impacto na função muscular e que as intervenções exercícios de resistência supervisionados ou exercícios combinados devem ser instituídos<sup>12</sup>. Entretanto, em revisão sistemática com meta-análise, publicada em 2019, a prática de exercícios físicos não apresentou um bom nível de evidencia como tratamento para reversão da sarcopenia já instalada<sup>13</sup>.

Outra medida não medicamentosa é a terapia nutricional. Assim como a atividade física, uma adequada ingesta proteica é capaz de postergar a instalação da síndrome, preservando a massa muscular e a força <sup>12</sup>. Além disso, a desnutrição, especialmente a desnutrição proteico-energética, é um componente essencial da sarcopenia. Intervenções nutricionais que envolvem a suplementação oral proteica são capazes de reverter à desnutrição energético-proteica. A reposição do aminoácido leucina tem se mostrado eficiente para estimular a síntese proteica, a reposição oral de leucina associada à vitamina D –um imunomodulador –pode atenuar o perfil inflamatório crônico relacionado à sarcopenia <sup>11,14</sup>.

O grupo de estudos PROT-AGE contesta a informação de que a ingesta diária proteica deva ser de 0,8g/kg. Eles recomendam a ingesta diária de 1-1,2g/kg de proteínas para indivíduos com mais de 65 anos, devido a menor resposta anabólica inerente ao idoso. Além disso, eles ressaltam que pacientes portadores de doenças agudas e crônicas necessitam de maior ingesta de proteínas (1,2 até 2,0 g/kg), pois as respostas inflamatórias e catabólicas relacionadas a processos patológicos demandam proteína. Indivíduos portadores de doença renal crônica são exceções as dietas ricas em proteínas <sup>15</sup>. Meta-análise publicada em 2015, reunindo 16 estudos, demonstrou que a

reposição de leucina é preferencial a outros aminoácidos específicos, tendo se relacionado a um aumento de peso, ganho de massa magra e aumento do IMC quando comparado ao controle. Também foi demonstrado que a suplementação foi mais eficiente no subgrupo de pacientes com a sarcopenia manifesta <sup>16</sup>.

Quanto às opções de terapia farmacológica, não existe nenhum fármaco aprovado pelo FDA como tratamento para sarcopenia. Múltiplas drogas estão sendo pesquisadas com esse propósito. A miostatina, membro da família do TGF- $\beta$ , é o alvo-molecular mais estudado por inibir o crescimento e a diferenciação de células musculares. Outro foco de pesquisas envolve os chamados “exercício miméticos”, o Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma- $\beta$  /  $\delta$  (PPAR $\beta/\delta$ ) GW1516 agonista, demonstrou sinergismo com o exercício físico aumentando as miofibrilas em ratos e a resistência à corrida. Aumento semelhante na resistência foi verificado também com o tratamento com agonista da AMP proteino cinase (AMPK) <sup>17</sup>.

Múltiplos hormônios envolvidos com processos anabólicos têm seus níveis séricos reduzidos com o avançar da idade. Essa redução provavelmente tem algum papel na patogênese da doença. O hormônio do crescimento (GH) aumenta a síntese proteica e a massa muscular, porém não se verificou melhora na força ou na função do tecido muscular após tratamento com este hormônio. O DHEA, outro hormônio investigado também não se mostrou efetivo. A testosterona parece exercer algum efeito positivo, porém seu uso é limitado devido aos efeitos adversos. O tratamento com Enobosarm –um modulador seletivo do receptor de androgênio –tem demonstrado um incremento na massa muscular magra, com melhora funcional em indivíduos idosos, sem gerar tantos efeitos adversos quanto os esteroides. Atualmente as pesquisas com este fármaco se encontram em fase II <sup>6,17</sup>.

As evidências acerca da suplementação oral com compostos naturais são escassas, apesar de alguns compostos demonstrarem efeito sobre a musculatura esquelética como a cúrcuma, alcaloides e as lactonas esteroidais. O ácido ursólico, encontrado nas maçãs, e a tomatina, oriunda dos tomates demonstraram efeitos positivos sobre a musculatura esquelética em testes com camundongos, melhorando a sinalização insulínica, reduzindo a liposubstituição, estimulando a hipertrofia e reduzindo a atrofia muscular <sup>6,17</sup>. A suplementação oral com ômega-3 parece melhorar o perfil inflamatório do paciente sarcopênico. O paciente idoso muitas vezes possui um baixo grau de inflamação crônica, que se acredita participar da patogênese da doença, além

disso o ômega-3 pode ter efeitos anabólicos diretamente no tecido muscular ou indiretamente através da melhora da resistência insulínica<sup>18</sup>. Apesar de haver evidências crescentes de um efeito benéfico de múltiplos suplementos, mais pesquisas são necessárias para que se recomende qualquer tipo de suplementação oral<sup>6,17,18</sup>.

Uma entidade distinta que deve ser considerada é a obesidade sarcopênica, definida como “uma condição de redução de massa corporal magra no contexto de excesso de adiposidade”<sup>5</sup>. Sua prevalência varia de 2-21.7%, sendo mais frequente em indivíduos idosos. A obesidade intensifica a sarcopenia, levando a infiltração do tecido muscular por gordura. A redução da força e da resistência muscular contribui para reduzir o nível de atividade do paciente, intensificando o processo da perda muscular. Tal condição se impõe como difícil diagnóstico, devido à definição inespecífica e à independência desta condição ao IMC<sup>5,6</sup>.

Para o paciente cirúrgico, obesidade e sarcopenia associadas parecem se relacionar com piores desfechos do que se considerados isoladamente<sup>10</sup>. A obesidade sarcopênica é fator de risco independente para mortalidade após hepatectomia e recorrência de câncer hepático, preditor de mortalidade nos pacientes submetidos à duodenopancreatectomia e já se mostrou relacionada a uma pior resposta ao tratamento quimioterápico e menor sobrevida para pacientes com câncer gástrico e câncer de mama. As infecções pós-operatórias também parecem ser mais frequentes nesses pacientes<sup>10,12</sup>.

Existem poucos estudos publicados comparando os resultados pós-operatórios com os tratamentos de otimização clínica do paciente sarcopênico, ainda assim parece ser possível tratar a doença, com melhora nos desfechos<sup>10,12</sup>. Um estudo conduzido em pacientes cirróticos submetidos à anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS) descobriu que o procedimento é capaz de reverter a sarcopenia nesses pacientes. Após o procedimento, a área muscular, inferida através de TC, aumentou em 41 dos 57 pacientes. O estudo também concluiu que a falha na reversão da sarcopenia se associava com maior mortalidade dentro do primeiro ano. A falha na reversão da sarcopenia teve de mortalidade de 43,5% enquanto os pacientes que apresentaram aumento da área muscular total tiveram mortalidade de 9,8%<sup>19</sup>.

## CONCLUSÃO

Sarcopenia é entendido como patologia há um curto período na medicina. O termo em si existe há três décadas. Ainda assim, é um campo foco de pesquisas

intensas. Seus mecanismos hoje são melhor compreendidos e seus efeitos deletérios para o paciente também. Para o paciente cirúrgico, a sarcopenia tem se mostrado de forma quase unânime associada a piores desfechos, principalmente para os pacientes oncológicos e hepatopatas.

Exercícios musculares de força e resistência, acompanhados da terapia nutricional parecem ser as principais estratégias para a otimização da doença. Bem com a identificação e a correção de eventual patologia de base. Não existe tratamento farmacológico para a doença, apesar deste se mostrar um campo de pesquisa promissor, com múltiplos estudos em fases avançadas. Mais estudos são necessários para concluir que à reversão da sarcopenia no período pré-operatório traz algum benefício ao paciente em relação aos resultados do procedimento cirúrgico. Também são necessários mais estudos para iluminar as melhores recomendações para a abordagem do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):990S-991S.
2. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):427–32.
3. Anker SD, Morley JE, Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512–4.
4. Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(9):M930-4.
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
6. Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(1):17–26.
7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–23.
8. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547–58.
9. Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. The epidemiology of sarcopenia. *J Clin Densitom.* 2015;18(4):461–6.
10. Heard RSM, Ramsay G, Hildebrand DR. Sarcopaenia in surgical populations: A review. *Surgeon.* 2017;15(6):366–71.

11. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(6):793–8.
12. Wahlen BM, Mekkodathil A, Al-Thani H, El-Menyar A. Impact of sarcopenia in trauma and surgical patient population: A literature review. *Asian J Surg*. 2020;43(6):647–53.
13. Moore SA, Hrisos N, Errington L, Rochester L, Rodgers H, Witham M, et al. Exercise as a treatment for sarcopenia: an umbrella review of systematic review evidence. *Physiotherapy*. 2020;107:189–201.
14. Liberman K, Njemini R, Luiking Y, Forti LN, Verlaan S, Bauer JM, et al. Thirteen weeks of supplementation of vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement attenuates chronic low-grade inflammation in sarcopenic older adults: the PROVIDE study. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(6):845–54.
15. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE study group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542–59.
16. Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(4):437–46.
17. Kwak JY, Kwon K-S. Pharmacological interventions for treatment of sarcopenia: Current status of drug development for sarcopenia. *Ann Geriatr Med Res*. 2019;23(3):98–104.
18. Dupont J, Dedeyne L, Dalle S, Koppo K, Gielen E. The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(6):825–36.
19. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(1):85–93.



# EPIDEMIOLOGIA DA HANSENIASE NO RIO DE JANEIRO

## EPIDEMIOLOGICAL OVERVIEW OF HANSENIASIS IN RIO DE JANEIRO

---

*Marcella L. Rebello<sup>1</sup>; Patrícia A. Corrêa<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. mrebello95@gmail.com;

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

### RESUMO

**Introdução:** A hanseníase é uma doença crônica, infecciosa, com alta taxa de contagiosidade e transmissão através do contato de indivíduo suscetível com portador da doença. Seu diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais, a fim de reduzir as sequelas neuro motoras que a doença determina. **Objetivos:** O presente estudo tem objetivo de comparar o perfil epidemiológico da hanseníase no Brasil e no estado do Rio de Janeiro **Métodos:** Foi realizada pesquisa qualitativa com busca de artigos científicos em bibliotecas eletrônicas, além do levantamento de dados através do Datasus, Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) e Ministério da Saúde, entre os anos de 2010 e 2020. **Resultados:** A incidência da hanseníase vem reduzindo no Brasil e no Rio de Janeiro, sendo que a população mais acometida é a masculina, em idade laboral. Apesar disso, o número de sequelas incapacitantes e número de indivíduos em tratamento aumentou. De acordo com o presente estudo, notou-se que o Brasil e o Rio de Janeiro apresentam perfil epidemiológico similar, com subnotificação dos casos, motivo pelo qual apresenta queda na incidência, mas aumento no número de indivíduos em tratamento e com sequelas. **Conclusões:** É de suma importância o aprimoramento nas técnicas de rastreamento e diagnóstico da hanseníase, bem como realização de políticas públicas voltadas aos indivíduos do sexo masculino que são os mais acometidos pela doença e suas sequelas, como o óbito. O diagnóstico e tratamento precoce são as principais estratégias para evitar as complicações e a disseminação da doença pela população.

**Descritores:** “Hanseníase”; “Perfil epidemiológico”; “*Mycobacterium leprae*”

### ABSTRACT

**Introduction:** Leprosy is a chronic, infectious disease with a high rate of contagion and transmission through contact between a susceptible individual and a carrier of the disease. Its early diagnosis and treatment are essential in order to reduce



the neuromotor sequelae caused by the disease. **Aims:** This study aims to compare the epidemiological profile of leprosy in Brazil and in the state of Rio de Janeiro **Methods:** Qualitative research was carried out with a search for scientific articles in electronic libraries, in addition to data collection through Datasus, Information System of Notifiable Diseases (SINAN) and Ministry of Health, between 2010 and 2020. **Results:** The incidence of leprosy has been decreasing in Brazil and Rio de Janeiro, and the most affected population is male, of working age. Despite this, the number of disabling sequelae and number of individuals undergoing treatment increased. According to the present study, it was noted that Brazil and Rio de Janeiro have a similar epidemiological profile, with underreporting of cases, which is why there is a decrease in incidence, but an increase in the number of individuals undergoing treatment and with sequelae. **Conclusions:** It is extremely important to improve the techniques for screening and diagnosis of leprosy, as well as the implementation of public policies aimed at male individuals who are the most affected by the disease and its sequelae, such as death. Early diagnosis and treatment are the main strategies to avoid complications and the spread of the disease throughout the population.

**Keywords:** “Leprosy”; “Epidemiological profile”; “*Mycobacterium leprae*”

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma patologia crônica de caráter infectocontagioso e tem como agente etiológico o *Mycobacterium leprae*, um bacilo que acomete a pele e os nervos periféricos, ocasionando importantes lesões neurais e motoras. É uma doença transmissível de notificação e investigação compulsórias. Apesar de ser uma doença altamente incapacitante, pelas complicações e pelo estigma que a acompanha, ela é curável e seu tratamento é oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). É considerada um problema de saúde pública e, no Brasil, apresenta áreas com distintos níveis de endemicidade<sup>1</sup>.

Ademais, é uma infecção de alta contagiosidade e sua transmissão se dá através do contato de indivíduo não contaminado com paciente portador, através da inalação de bacilos. Desta maneira a melhor forma de finalizar a cadeia de transmissão é através do diagnóstico e tratamento precoces dos pacientes portadores<sup>2</sup>. A principal forma de transmissão da doença é o convívio com um portador de formas clínicas multibacilares e sem tratamento correto, através da via respiratória.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas da hanseníase vão depender mais da resposta

imunocelular do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae* do que a própria capacidade de multiplicação dos bacilos. Essas manifestações clínicas aparecem após um período longo de incubação que pode durar cerca de 2 a 10 anos. A classificação das formas clínicas é feita a partir da classificação de Madrid que se baseia nas características clínicas e baciloscópicas e divide a hanseníase em dois grupos instáveis, indeterminado e dimorfo, e dois tipos estáveis o tuberculoide e virchowiano polares.<sup>2</sup>

A capacidade da doença de gerar danos permanentes e deformidades nos pacientes está relacionada à interação do sistema imunológico do paciente com o patógeno o que confere um amplo espectro clínico à doença.<sup>1</sup> A organização Mundial da Saúde em 1982, para fins terapêuticos, classificou a hanseníase de acordo com o índice baciloscópico sendo paubacilar quem possui o índice baciloscópico menor que 2+ e multibacilar quando possui maior ou igual a 2+.<sup>2</sup>

Nas últimas décadas houve grande avanço na medicina, com emprego de novas tecnologias para auxílio diagnóstico e de tratamento. Ainda assim, o Brasil detém colocação junto aos 22 países com as maiores cargas da doença a nível mundial, ocupando o 2º lugar em número de novos casos, abrangendo 92% do total de casos de hanseníase do continente americano, em 2018<sup>3</sup>.

Atualmente, diferentes estratégias têm sido adotadas para o combate à doença e, através da busca ativa, é possível encontrar dificuldades encontradas nas ações, necessitando buscar formas de supri-las. O diagnóstico tardio, a demora na busca do tratamento e seu abandono são fatores que contribuem de maneira expressiva para o avanço silencioso da hanseníase<sup>1,4</sup>.

Desta forma, o combate à hanseníase é uma tarefa que exige esforço, abrangendo ações estratégicas e a edificação de parcerias dinâmicas e consistentes, a fim de que se consiga reduzir de forma significativa a carga da doença e por consequência as suas complicações.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário:**

Analisar e comparar os índices epidemiológicos da hanseníase do estado do Rio de Janeiro com o Brasil.

### **Objetivos Secundários:**

- Demonstrar a importância de um diagnóstico e tratamento corretos e precoces para além de eliminar as sequelas dos pacientes, eliminar as

fontes de infecção diminuindo a propagação da doença.

- Identificar a faixa etária e sexo mais acometidos.

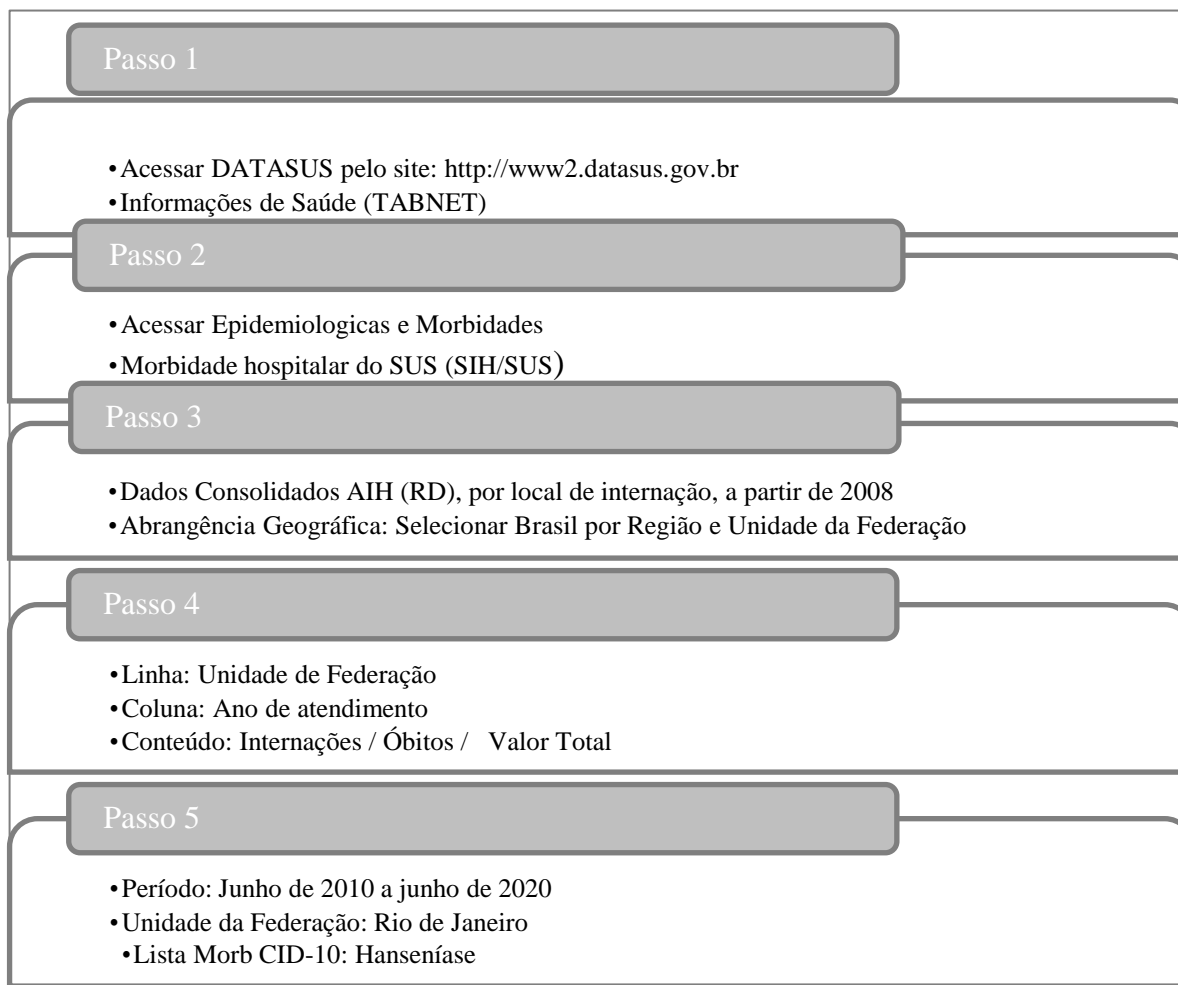
## MÉTODOS

Foi realizada uma análise epidemiológica do tipo observacional, transversal e retrospectiva através de um levantamento de dados secundários referentes aos casos de hanseníase. Para tal, foi utilizado o sistema de informação de epidemiologia e morbidade do SUS – DATASUS ([www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)).

Para a coleta de informações sobre a hanseníase foi acessada a área no portal do DATASUS que aborda o perfil epidemiológico e morbidade das doenças no Brasil. A análise foi realizada no Brasil comparando com o Rio de Janeiro, no período compreendido entre junho de 2010 e junho de 2020. Ao acessar a plataforma do sistema de informação de epidemiologia e morbidade do SUS – DATASUS, é possível entrar no TABNET a área que aborda a epidemiologia e morbidade das doenças. Após isso acessamos a morbidade hospitalar, no Brasil por região e unidade de federação a partir de 2008. A etapa da busca de dados na plataforma do DATASUS está descrita na figura 1.

Além disso foi realizada uma busca de dados em artigos científicos disponíveis nas bibliotecas eletrônicas SciElo, Lilacs, Medline e Pubmed, considerando produções dos últimos 10 anos. Na referida pesquisa utilizou-se os descritores: hanseníase, *Mycobacterium leprae* e perfil epidemiológico.

Figura 1: Fluxograma de acesso ao Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).



**Fonte:** Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>10</sup>

## RESULTADOS

Segundo uma visão global do Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde há uma incidência maior de contaminação em pessoas do sexo masculino em idade laboral. A maioria dos doentes procura atendimento médico por encaminhamento ou por demanda espontânea<sup>5,6</sup>.

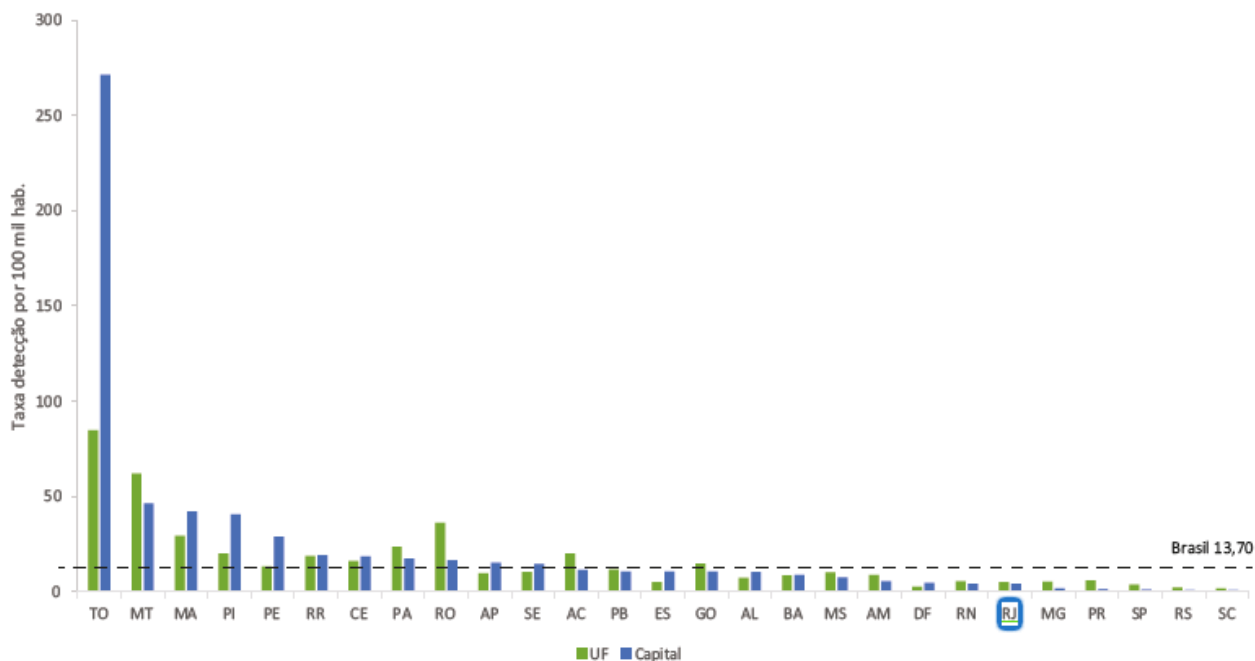
## DADOS NACIONAIS ACERCA DA HANSENÍASE

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a cada ano cerca de 210.000 pessoas são diagnosticadas com hanseníase no mundo. Além disso, existem casos ainda não diagnosticados e informados, conhecidos como endemia oculta, o que nos leva a crer que o número real de infectados é ainda maior<sup>3</sup>.

Na última década foram detectados mais de 300.000 novos casos de hanseníase no Brasil. Comparando os dados de 2009 e 2018, houve redução de 19,64 casos para

cada 100.000 habitantes para 13,70 casos por 100.000 habitantes<sup>5</sup>. As regiões Sul e Sudeste continuam sendo as regiões de menor incidência da doença<sup>7,8</sup>. (Figura 2)

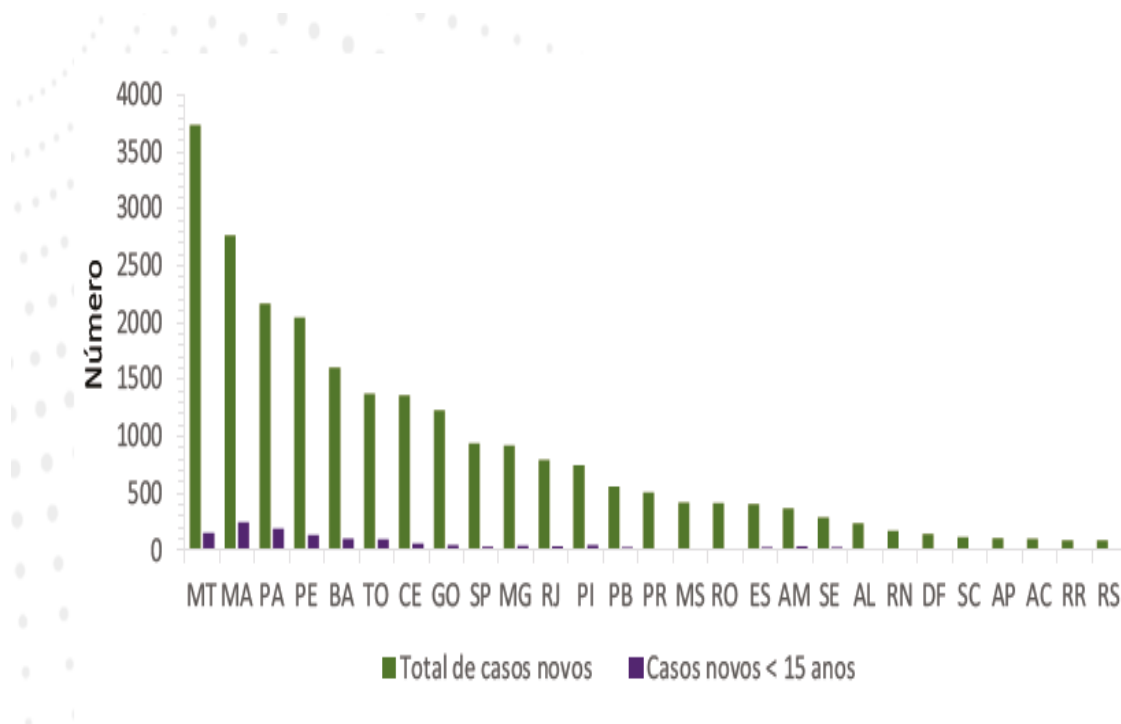
Figura 2: Taxa de incidência de hanseníase por 100 mil habitantes segundo Unidade da Federação e capital de residência do Brasil em 2018.



Fonte: Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>10</sup>

Já em 2019, dados preliminares apontam 27.864 novos casos de hanseníase. Os estados do Mato Grosso, Maranhão, Pará e Pernambuco, apresentaram aproximadamente 2.000 casos cada. Já o Acre, Roraima e Rio Grande do Sul apresentaram menos de 100 novos casos neste período<sup>9</sup>. Nos últimos anos houve um aumento na incidência de casos de hanseníase em população abaixo de 15 anos<sup>3</sup>. (Figura 3)

Figura 3: Número total de casos novos de hanseníase e em menores de 15 anos segundo Unidade da Federação de residência. Brasil, 2019



Fonte: Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>10</sup>

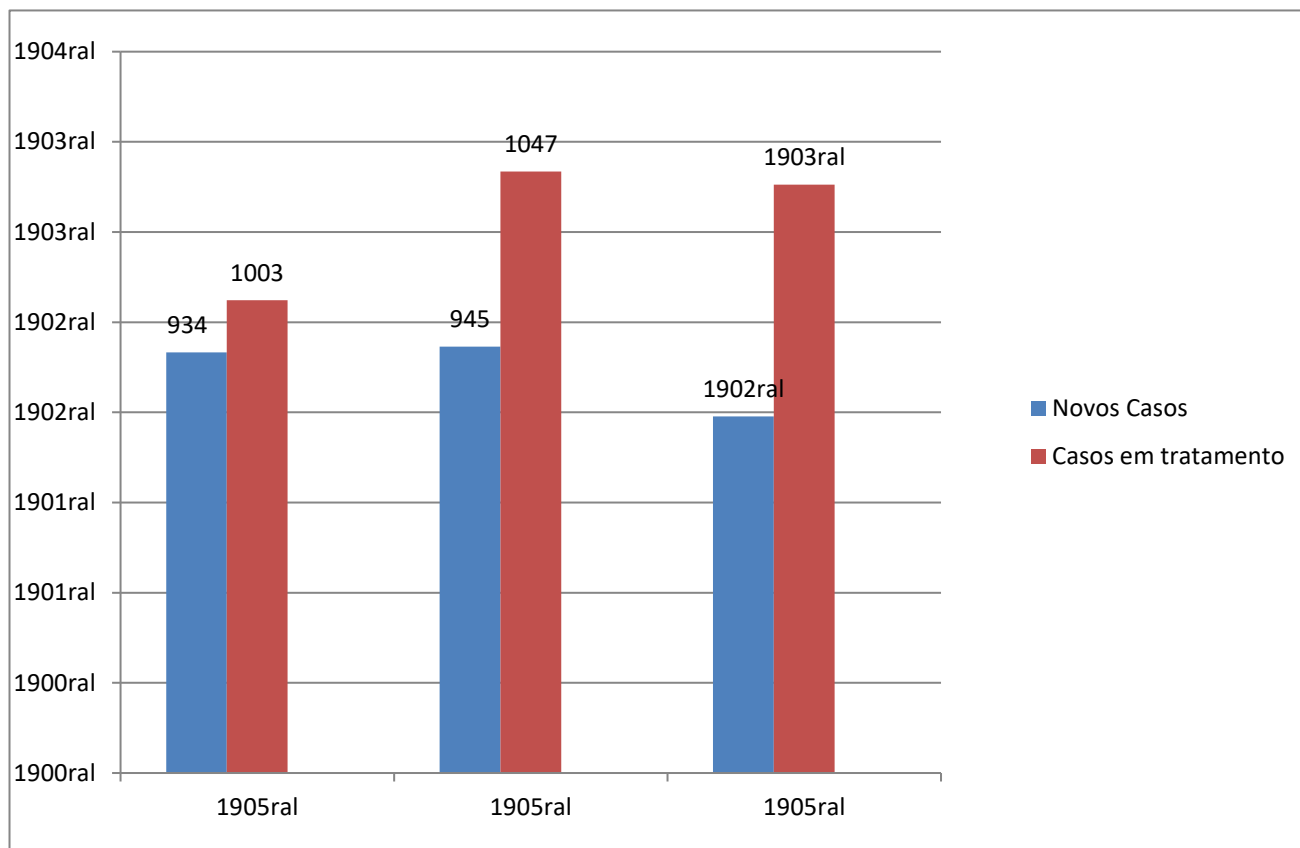
No período de junho de 2010 a junho de 2020, foram realizadas 418 internações por hanseníase em solo nacional, das quais 284 (67,95%) foram do sexo masculino e 134 (32,05%) do sexo feminino. A faixa etária mais acometida foi a de 40 a 49 anos, com 77 (18,4%) casos, seguida dos indivíduos entre 30 e 39 anos, com 73 (17,4%) casos. A taxa de mortalidade foi de 2,63. O número total de óbitos foi de 581, em que 356 (61,27%) casos foram em indivíduos do sexo masculino e 225 (38,73%) do feminino<sup>10</sup>.

### DADOS DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO ACERCA DA HANSENÍASE

O estado do Rio de Janeiro, entre 2017 e 2019, demonstrou baixa incidência de hanseníase quando comparado aos dados do país e das regiões Norte e Nordeste<sup>11</sup>.

Comparando os dados de 2017 e 2018, houve um aumento de 1,18% em novos casos diagnosticados e de 4,39% dos casos em tratamento. Já em 2019, apesar de ter sido notada redução de 15,31% na incidência da hanseníase, houve aumento de 30,11% dos casos em tratamento, em relação à 2017<sup>5</sup>. (Figura 4).

Figura 4: Número total de casos novos e casos em tratamento de hanseníase nos últimos três anos, no estado do Rio de Janeiro.



Fonte: Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS).<sup>10</sup>

Em 2018, houve mais de 70% de cura dos novos casos de hanseníase no estado e destes 11,2% haviam sido diagnosticados com hanseníase grau 2. Segundo dados do Ministério da Saúde de 2020, a prevalência de hanseníase por 10.000 habitantes foi de 0,62%<sup>6,7</sup>.

Analisando dados de junho de 2010 a junho de 2020 foram contabilizadas 1.100 internações por hanseníase, das quais 669 (60,8%) eram do sexo masculino e 431 (39,2%) do sexo feminino. A faixa etária mais acometida foi de 50 a 59 anos, com 235 (21,4%) casos, seguida da população entre 40 e 49 anos, com 207 (18,2%) casos. A taxa de mortalidade foi de 2,55, sendo mais expressiva entre os indivíduos com 70 a 79 anos (5,65) e acima de 80 anos (10). O número de óbitos foi de 29, sendo os homens os mais acometidos, com 16 (55,2%) casos e as mulheres com 13 (44,8%)<sup>12</sup>.

## DISCUSSÃO

A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica, causada pelo bacilo



*Mycobacterium leprae* que possui uma alta capacidade de contaminação. Como não existe uma vacina específica contra o *Mycobacterium leprae* a melhor forma de prevenção da doença, diminuição da transmissão e prevenção das incapacidades que pode acarretar é a detecção e o tratamento precoce da hanseníase.<sup>2</sup>

Além das incapacidades que uma pessoa que é portadora da Hanseníase pode adquirir, com frequências as pessoas afetadas são vítimas de discriminação. Esse estigma é uma causa muito importante do atraso do diagnóstico da doença, facilitando a transmissão da infecção nas famílias e comunidades além de afetar o funcionamento social do indivíduo acometido pela patologia.<sup>3</sup>

Para definir um caso de hanseníase a pessoa deve apresentar um ou mais dos seguintes sinais cardinais como lesões ou áreas da pele com alteração da sensibilidade térmica, dolorosa ou tátil, espessamento do nervo periférico, associado a alterações sensitivas, motoras ou autonômicas, presença de bacilos *M. leprae* que foi confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biopsia de pele. Todos os casos que são diagnosticados de bem ser notificados utilizando a ficha de Notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)<sup>6</sup>.

A população mundial mais acometida corresponde ao sexo masculino e em idade laboral<sup>9</sup>. Em consonância a isso, nosso estudo mostrou que, nos últimos 10 anos, essa foi a população responsável pelos maiores números de internações devido à hanseníase, tanto no Brasil quanto no estado do Rio de Janeiro.

Atualmente, o Brasil ocupa o segundo lugar na colocação mundial em incidência de casos de hanseníase, ficando atrás apenas da Índia<sup>5</sup>. No entanto, de acordo com o presente estudo, em um período de 9 anos, o país apresentou queda na incidência de casos. Isso pode ser resultado de uma subnotificação da doença no país, contribuindo para a ocorrência de endemia oculta.

Já o estado do Rio de Janeiro, entre os anos 2017 e 2019 apresentou baixa incidência de hanseníase quando comparado ao Brasil, chegando ocupar, em 2018, a posição de 6º estado brasileiro com menor número de novos casos de hanseníase. No entanto, apesar dessa redução, o estado apresentou uma grande taxa de incapacitações e sequelas, resultado de uma possível endemia oculta<sup>11,13</sup>, da mesma forma que ocorre em âmbito nacional, uma vez que se observa quantidade significativa de pacientes brasileiros com diagnóstico tardio de hanseníase com sequelas neuro motoras. A investigação das causas de tais intercorrências é de absoluta relevância para os serviços

de saúde para rastreamento das causas do atraso no diagnóstico e do início do tratamento. Conhecendo estas causas pode-se definir estratégias adequadas de busca ativa, visando minimizar as complicações e sequelas da doença<sup>5</sup>.

No Rio de Janeiro os dados do SINAN acerca da hanseníase devem ser enviados mensalmente à Secretaria de Estado de Saúde, por todos os municípios, a fim de serem avaliados e consolidados pela equipe de Dermatologia Sanitária, que constrói os indicadores epidemiológicos do Estado<sup>5,14</sup>. Entretanto observou-se nesta pesquisa, que há um atraso significativo na alimentação do sistema de notificação de doenças e dessa forma as planilhas dos indicadores epidemiológicos e operacionais de hanseníase não possui dados atualizados.

Apesar de ainda acometer muitos indivíduos no país e no estado do Rio de Janeiro, a hanseníase apresentou uma taxa de mortalidade baixa, a qual é mais expressiva na população idosa. O maior número de óbitos no período analisado também ocorreu no sexo masculino, tanto no Brasil quanto no Rio de Janeiro. Em consonância a isso, de acordo com o estudo de Rocha e colaboradores, no ano de 2015, o sexo masculino também foi responsável pelo maior número de óbitos em decorrência da hanseníase no Brasil e foi encontrada associação independente entre a gravidade da doença com o sexo masculino<sup>15</sup>.

Os resultados encontrados no Rio de Janeiro são congruentes com os dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde e, com base nisso, constatou-se que, em 2019, houve uma redução na incidência de novos casos e um aumento nos pacientes em tratamento se comparados a 2018<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

A hanseníase é uma doença crônica de caráter infectocontagioso que tem como agente etiológico o *Mycobacterium leprae*, um bacilo que acomete a pele e os nervos periféricos, ocasionando importantes lesões neurais e motoras. É uma doença transmissível de notificação e investigação compulsórias. Além das consequências apresentadas pela patologia, esta apresenta um aspecto social importante devido ao fato de os pacientes acometidos sofrerem de discriminação social. Com base no presente estudo, observou-se que o perfil epidemiológico do Rio de Janeiro segue padrão similar ao perfil brasileiro e que o sexo masculino é o mais acometido pela hanseníase. Foi possível observar que apesar de ter havido redução na incidência dos casos de hanseníase, o número de sequelas causadas pela doença ainda é grande, mostrando

que o diagnóstico geralmente é realizado de forma tardia. Devido a isso, é preciso que sejam realizadas medidas para diagnóstico precoce da doença, acompanhamento dos pacientes ao longo do tratamento, bem como investigação dos contatos de infectados para romper a cadeia de transmissão da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Menezes V, Guedes JCR, Fernandes LSA, Haddad NM, Lima RB, Martins ES, Martins CJ. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com hanseníase atendidos em hospital universitário no Rio de Janeiro entre 2008 e 2017. Medicina (Ribeirão Preto Online) [Internet]. 2 jul. 2019 [citado 20 jun. 2021];52(1):7-5. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/159620>.
2. Lastória JC, Abreu MAMM. Hanseníase: Diagnóstico E Tratamento. [online] 2012. Available at: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2012/v17n4/a3329.pdf>> [Accessed 20 Jun 2021].
3. Organização Mundial de Saúde. Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020: acelerar a ação para um mundo sem lepra [Internet]. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2016 [citado 20 Jun 2021]. 21 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/1/9789290225201-pt.pdf>.
4. Guragain S, Upadhyay N, Bhattarai BM. Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapsona multidrug therapy: a retrospective study. ClinPharmacol. 2017; 9:73-8.
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de vigilância epidemiológica. Boletim Epidemiológico- Hanseníase. Número Especial.[Internet] 2020.[Citado em 20 Jun 2021] Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/agosto/10/2020-004-Hansenise-publicacao.pdf>.
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional.[ Citado em 20 Jun 2021] Brasília, 2020. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/DiretrizesdoManualTcnicoOperacionaldeHansenise.pdf>.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de vigilância epidemiológica. Indicadores epidemiológicos e operacionais de hanseníase- Brasil 2010 - 2020.[ Citado em: 20 Jun 2021] Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/agosto/05/Indicadoresepidemiologicoseoperacionaisdehansenise.%20Brasil,%202001-.pdf>.
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de vigilância epidemiológica. Taxa de prevalência de hanseníase por 10.000 habitantes. [Citado em; 20 Jun 2021] Disponível em: [http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/agosto/10/Taxa-de-pre-val-ncia-de-hansen--ase-1990a2016-.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/agosto/10/Taxa-de-prevalencia-de-hansen--ase-1990a2016-.pdf).

9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de vigilância epidemiológica. Taxa de detecção geral de hanseníase por 100.000 habitantes. [Citado em: 20 Jun 2021] Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/agosto/10/Taxa--de-detec----o-geral-de-hansen--ase-1990a2016-.pdf>.
10. Ministério da Saúde (BR). DATASUS. Internações por hanseníase no Brasil no período de junho de 2010 a junho de 2020. [Internet] [Citado em: 20 Jun 2021] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>.
11. Soranz D, Pinto LP, Penna GO. Eixos e a Reforma dos Cuidados em Atenção Primária em Saúde (RCAPS) na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Ciênc Saúde Colet. 2016; 21: 1327-38.
12. Ministério da Saúde (BR). DATASUS. Internações por hanseníase no estado do Rio de Janeiro no período de junho de 2010 a junho de 2020. [Internet] [Citado em: 20 Jun 2021] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niRJ.def>.
13. Pieri FM, Ramos ACV, Crispim JA, Pitiá ACA, Rodrigues, LBB, Silveira, TRS, ArcêncioRA. Fatores associados às incapacidades em pacientes diagnosticados de hanseníase: um estudo transversal. Hansen Int. 2012; 37 (2): p. 22-30.
14. Ministério da Saúde (BR). DATASUS. Informação em Saúde. Epidemiológica e morbidade. Hanseníase [Internet]. 2017 [citado em: 20 Jun 2021] Disponível em [www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31032752](http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31032752).
15. Rocha M, Lima RB, Stevens A, Gutierrez M, Garcia L. Óbitos registrados com causa básica hanseníase no Brasil: uso do relacionamento de bases de dados para melhoria da informação [Internet]. ScieLo. 2015 [cited 20 Jun 2021]. Available from: <https://www.scielosp.org/article/csc/2015.v20n4/1017-1026/pt/>.

# TERAPIA ADJUVANTE NO TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL

## ADJUVANT THERAPY IN CASES OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

---

*Caio C. N. Haffner<sup>1</sup>; Carolina C. e Costa<sup>2</sup>*

---

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

2 Professor Titular do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
dracarolinacouto@gmail.com

### RESUMO

**Introdução:** O tumor estromal gastrointestinal é a neoplasia mesenquimal mais importante que pode acometer todo trato gastrointestinal. Esta doença tem prognóstico extremamente variado, e é baseado em seus critérios clínico patológico. A análise do proto-oncogene é uns dos principais fatores para seu diagnóstico e prognóstico. Recentemente o uso do imatinib como terapia adjuvante em pacientes pós ressecção do tumor vem sendo muito utilizado para controle do tumor. **Objetivos:** Avaliar quais pacientes acometidos pela GIST são indicados para o tratamento com imatinib e qual o seu tempo de duração. **Métodos:** Este trabalho trata de uma revisão bibliografia que buscou de artigos indexados nas plataformas: PubMed, Scielo e BVS. **Discussão:** Técnicas de ESD permitem a obtenção de mais tecido tumoral, sendo assim mais sensíveis, se comparados com a biopsia de fórceps padrão, variando de 85% a 94%. Após a ressecção cirúrgica do tumor, aproximadamente 60 % dos pacientes estarão curados, os outros 40% apresentarão recidivas, fazendo necessário a terapia adjuvante. O estudo aponta 50% das mortes poderiam ser poupadas, durante os primeiros 10 anos pós cirurgia, com a terapia adjuvante de 3 anos. **Conclusão:** A biopsia desse tumor é necessária sendo a ressecção endoscópica mais eficaz para avaliar o índice mitótico. O estudo genético proto oncogene permite orientar o tratamento e complementar o prognóstico. A conduta mais resolutiva é a ressecção cirúrgica do tumor. Pacientes de alto risco de recidiva respondem melhor a terapia adjuvante com imatinib, principalmente em mutação KIT/PDGFRA. O tratamento indicado é por três anos após ressecção cirúrgica.

**Descritores:** “Tumor Estromal Gastricointestinal” “Tumor Gástrico” “Adjuvante” “Tratamento Adjuvante” “Imatinib” “Diagnóstico”

### ABSTRACT

**Introduction:** The gastrointestinal stromal tumor is the most important mesenchymal neoplasm that can affect the entire gastrointestinal tract. This disease has an extremely varied prognosis and is based on its clinical pathological criteria. The analysis of the protooncogene is one of the main factors for its diagnosis and prognosis. Recently, the use of imatinib as adjuvant therapy in patients after tumor resection has been widely used for tumor control. **Aims:** Evaluate which patients are indicated for treatment with imatinib and how long it lasts. **Methods:** This work is a bibliography review that searched for articles indexed in the platforms: PubMed, Scielo, and BVS. **Discussion:** ESD techniques allow obtaining more tumor tissue, thus being more sensitive compared to standard forceps biopsy, ranging from 85% to 94%. After surgical resection of the tumor, approximately 60% of patients will be cured, the other 40% will have recurrences, making adjuvant therapy necessary. The study indicates 50% of deaths could be spared, during the first 10 years after surgery, with 3-year adjuvant therapy. **Conclusion:** A biopsy of this tumor is necessary, and the endoscopic resection is the most effective to assess the mitotic index. The proto-oncogene genetic study allows to guide the treatment and complement the prognosis. The most effective approach is surgical resection of the tumor. Patients at high risk of relapse respond better to adjuvant therapy with imatinib, particularly in KIT/PDGFR mutation. Indicated treatment is for three years after surgical resection.

**Keywords:** “Gastrointestinal Stromal Tumor” “Gastric Tumor” “Adjuvant ” “Adjuvant Treatment ” “Imatinib” “Diagnosis”

## INTRODUÇÃO

O tumor estromal gastrointestinal (GIST) é a neoplasia mesenquimal mais frequente ao longo do trato gastrointestinal (TGI), e vem sendo cada vez mais diagnosticado nos últimos anos<sup>1,2</sup>. Ele também representa cerca de 0,1% a 3% de todas as neoplasias gastrointestinais. Este tumor é originário a partir das células intersticiais de Cajal, localizadas na camada muscular da parede do TGI, e que participam do sistema nervoso autônomo ao regular o peristaltismo intestinal<sup>3</sup>.

A incidência anual varia de 10 a 15 casos por um milhão de pessoas/ ano, sendo comumente diagnosticado por volta dos 60 anos de idade<sup>3</sup>. O GIST ocorre por quase todo o TGI, desde do esôfago até o anus, principalmente no estômago (40% - 60%); jejuno/íleo (25% - 30%); duodeno (5%); colorretal (5%-15%); e esôfago (menos de 1%); Pode se localizar também, menos comumente, no retroperitônio, mesentério e omento,



onde são denominados como tumores estromais extraperitoriais (EGISTS)<sup>4</sup>.

Os GISTs são englobados em um grupo de doenças que podem ter uma apresentação e prognóstico extremamente variável, a depender de certas características tumorais individuais. São elas: a agressividade do quadro, em conjunto com o tamanho do tumor; atividade mitótica e origem anatômica, sendo que essas três características clínico-patológicas constituem os parâmetros para os sistemas de estratificação de risco utilizado nos dias de hoje<sup>5</sup>.

Grande parte desses tumores, compreendidos como GIST (mais de 90%), expressam um tipo de mutação no proto oncogene codificador do receptor transmembrânico tirosina cinase (c-KIT ou CD-117), em uma quantidade excessiva nas células intersticiais de Cajal. Essas células, por sua vez, expressam o receptor c-KIT (marcador específico das células de Cajal), que desempenha diversas funções, tais como proliferação, adesão, apoptose, e diferenciação celular [2]. Sua fisiopatologia é baseada em mutações acionadas pelo proto oncogene KIT, que desencadeiam a ativação dos receptores tirosina cinase, estimulando a proliferação exacerbada e resistência a apoptose<sup>6</sup>. Existem vários tipos de mutação no proto oncogene c-KIT, porém as mais importantes são nos exons 9 e 11<sup>7</sup>.

Há também tipos de GIST que não se enquadram nessa fisiopatologia, nos quais há mudanças nos genes PDGFRA (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, proteínas da família KIT), que estão localizadas nos exons 12 e 18. Há ainda um grupo mais raro dos GISTS, que não apresentam nenhuma mutação desses fatores supracitados, e que recebem o nome de “tipo selvagem” de GIST, e eles representam 2% a 20% dos casos dessa neoplasia<sup>7</sup>.

Alguns casos dos tumores mesenquimais do trato gastrointestinal podem ser assintomáticos, sendo descobertos acidentalmente durante uma endoscopia digestiva alta (EDA) ou por tomografia computadorizada (TC) de abdome, realizados por outro motivo. Quando, por sua vez, são sintomáticos, podem apresentar sintomas completamente inespecíficos, que estão muito relacionados com o sítio primário do tumor. Esses sintomas são: desde sangramentos ocultos no TGI, obstrução intestinal, dor abdominal, e em raras ocasiões, um severo quadro de hipoglicemia (devido a uma produção paraneoplástica do fator de crescimento semelhante a insulina II pelo tumor)<sup>4</sup>.

O tratamento cirúrgico ainda é o tratamento mais eficaz para os GIST localizados, sendo curativo em 40%-60% dos casos. Os GIST localmente avançados ou



metastáticos são refratários a quimioterapia e radioterapia convencionais. A descoberta dos c-KIT e do PDGRFa, como precursores de mutações, mudou completamente a classificação, diagnóstico, e tratamento dessas neoplasias. Nos casos dos tumores KIT/PDGRFa negativos, e dos GISTs do ‘tipo selvagem’ foram descobertos outros compilados moleculares, tais como mutações BRAF e de subunidades do complexo succinato desidrogenase (SDH). Com isso, a genotipagem se tornou rotina para o gerenciamento de GISTs, de forma a guiar a indicação de terapia adjuvante com o inibidor da tirosina cinase (TKI) <sup>5</sup>.

Sendo assim, em pacientes diagnosticados com tumores metastáticos ou inoperáveis, a conduta padrão é o tratamento com o TKI imatinibe. Os pacientes acometidos com esta neoplasia que tem respostas a esse fármaco, tem uma sobrevida livre de doença em 50-70% dos casos. Ademais 15-30% dos pacientes tem sua doença estabilizada e alcança um prognostico semelhante<sup>8</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Primário:**

Discutir o diagnóstico e a conduta para o tratamento de pacientes acometidos pelos tumores estromais do trato gastrointestinal quanto ao uso de imatinibe como terapia adjuvante

### **Objetivos Secundários:**

Avaliar quais são os pacientes indicados a fazer a terapia adjuvante com o inibidor de tirosina cinase, mais especificamente, o fármaco imatinibe.

Avaliar por quanto tempo a conduta adjuvante é satisfatória para o prognóstico favorável do paciente acometido com tal neoplasia.

## **MÉTODOS**

Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica da literatura existente, através da busca de artigos indexados em diversas bases de dados bibliograficas: PubMed, Scielo e BVS. Os descritores foram alcançados pelo Descritores em Ciência e Saúde (DeCS) e pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: “*Gastrointestinal Stromal Tumor*” “*Gastric Tumor*” “*Adjuvant*” “*Adjuvant Treatment*” “*Imatinib*” “*Diagnosis*”.

Os descritores acima foram procurados no site PubMed, utilizando-se do operador booleano “AND” e “OR”, sendo encontrados 376 publicações e foram selecionados 20 artigos científicos no total. Desses artigos um é relato de caso, um é

estudo clínico randomizado controlado, e 18 são revisões bibliográficas.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos com texto completo entre os anos 2004 e 2021 no idioma português, inglês e espanhol e relacionados a humanos. Os critérios de exclusão foram os artigos fora do período estabelecido, artigos que tinham algum conflito de interesse, e os artigos que não se encaixavam para a contemplação do objetivo proposto por este trabalho.

## DISCUSSÃO

Os GISTS são tumores de difícil diagnóstico devido ao seu local de origem, pois se originam na camada submucosa do TGI. Sendo assim, não é possível se diagnosticar com biopsias comuns em uma Endoscopia Digestiva Alta (EDA)<sup>9</sup>. Por sua vez, nas EDA, podem-se observar lesões malignas subepiteliais, caracterizadas por uma protuberância lisa inespecífica coberta por mucosa normal. Vale ressaltar que só essas alterações macroscópicas não fecham o diagnóstico de GIST, e, portanto, a EDA não fornece informações suficientes para fazer o diagnóstico diferencial dessa lesão<sup>10</sup>

A ultrassonografia endoscópica (EUS) é o principal exame para fazer diagnóstico diferencial das lesões malignas subepiteliais, já que este fornece imagens sonográficas de alta resolução usando um probe de ultrassom de alta frequência na ponta do endoscópio. A EUS fornece as seguintes informações sobre esta lesão: em qual camada da parede do TGI o processo expansivo se origina (dentro da camada submucosa, em continuidade com a muscular própria ou fora da parede), a natureza da lesão (líquida, gordurosa, tumor sólido ou vaso sanguíneo) e o tamanho real da lesão, proveniente de um corte transversal da área estudada.<sup>11</sup>

A imagem típica no EUS para paciente acometidos com GIST é uma massa sólida hipoeoica, com isso podemos fazer o diagnóstico diferencial com lipomas, cistos, varizes e compressão extragastrointestinal<sup>10</sup>. Essa imagem por si só, apesar de sugerir, ainda não consegue fechar o diagnóstico do GIST, porque esse mesmo achado na EUS pode ser encontrado em outros tumores malignos (linfoma maligno, câncer metastático e tumor neuroendócrino) e em condições benignas (leiomioma, neuroninoma, e pâncreas aberrante)<sup>1,10</sup>. Com isso, a imagem em si não fornece uma precisão diagnóstica, necessitando, portanto, da obtenção de material histopatológico. Podemos, devido a alta suspeição, indicar a ressecção cirúrgica convencional e aguardar o histopatológico da peça cirúrgica; ou indicar uma aspirada de agulha fina guiado por ultrassom endoscópico (EUS-FNA); ou até mesmo uma biopsia por EUS-FNA para ter um diagnóstico definitivo

pré-cirúrgico ou antes da quimioterapia <sup>10</sup>.

Há três formas de fazer a análise da lesão visualizada pelo EUS, são elas: a biopsia convencional por fórceps endoscópico, pela aspiração de agulha fina guiado por ultrassom endoscópico (EUS-FNA), e pela dissecação endoscópica da submucosa ou ressecção com alça monofilamentar. O primeiro método, por sua vez, não é muito recomendado para pacientes com a lesão subepitelial, já que ele não consegue alcançar além da mucosa e submucosa que recobrem o tumor. Em pacientes em que há ulceração do tumor, uma biopsia convencional pode ser eficaz pela exposição de tecido subepitelial no local da ulceração. Há técnicas da biopsia convencional como biopsia “jumbo” e “bite-on-bite”, que tem um rendimento diagnóstico pequeno variando de 17% a 59% <sup>[10]</sup>. Além disso, o método jumbo apresentou uma taxa de sangramento significativo em 35,7%, sendo que 34,9% precisaram de uma homeostasia endoscópica para controle hemorrágico <sup>12</sup>.

A EUS-FNA é o método de amostragem mais eficaz para as lesões subepiteliais, sendo capaz de fornecer um diagnóstico imunohistoquímico confiável, e resolutivo com a segurança e precisão necessários. Nos casos de GIST, espera-se encontrar nessas aspiradas células fusiformes ou células epiteliais positivas para receptores KIT ou CD-34<sup>10</sup>. A taxa de conclusão diagnóstica varia de acordo com o tamanho do tumor, sendo assim, em tumores que medem de 1cm a 2cm tem uma taxa de 71%, para tumores de 2cm a 4cm de 86%, e de 100% para tumores maiores que 4cm<sup>13</sup>. Essa taxa aumenta de acordo com o aumento do tamanho tumoral, e em lesões menores de 1cm, a punção é tecnicamente mais difícil se usarmos o material rotineiro de uma EUS-FNA. Recentemente, por sua vez, com o uso de um endoscópico de visualização direto com matriz linear curva, e uma agulha de perfuração modificada, espera-se uma melhor taxa de diagnóstico em lesões menores de 1cm. Ademais, o número de intercorrências da EUS-FNA usando agulha de calibre 22 tende a zero<sup>10</sup>.

A avaliação da mitose do tecido biopsiado é fator importante para avaliar o prognóstico dos pacientes acometidos com GIST. Porém, com o método da EUS-FNA, conseguimos uma amostragem tecidual muito pequena para fazer esse tipo de estudo. Com isso, foi desenvolvido recentemente um procedimento invasivo endoscópico capaz de adquirir maiores volumes de tecido<sup>10</sup>.

Técnicas de dissecação endoscópica submucosa (ESD) e técnicas de ressecção com alça monofilamentar, permitem a obtenção de mais tecido tumoral, sendo exames

mais sensíveis, se comparados com a biópsia de fórceps padrão, variando de 85% a 94%<sup>13</sup>. Ademais, esses métodos auxiliam para a avaliação do prognóstico dos pacientes com GIST, já que tem a capacidade de colher uma amostra suficiente para fazer a contagem mitótica por 50 campos de alta potência. Entretanto, deve-se prestar atenção em relação ao sangramento e as perfurações durante esses procedimentos, que podem causar hipotensão grave e disseminação das células tumorais <sup>[10]</sup>. Uma desvantagem dessas técnicas é o aparecimento de fibrose perilesional, dificultando ou até mesmo impossibilitando uma futura nova ressecção endoscópica<sup>14</sup>.

A classificação entre “tumor maligno” ou “benigno” é extremamente difícil na GIST, mesmo fazendo uso de dados histopatológicos após a sua ressecção cirúrgica. Mesmo que os parâmetros sejam favoráveis a um bom prognóstico, como por exemplo o tamanho pequeno do tumor e uma baixa taxa mitótica, ainda podem ocorrer metástases no pós-operatório. Apesar dessa difícil diferenciação, foi criada uma classificação de risco para prever a ocorrência de metástase pós-operatória<sup>10</sup>. Nos dias de hoje, utilizamos classificação de Fletcher modificada, ou também denominada classificação de Joensuu (Tabela 1)<sup>15</sup>.

Nessa classificação, médicos e pacientes podem prever o risco de recorrência do tumor ao longo dos 10 anos pós operatório<sup>10</sup>. O risco de recorrência é calculado baseado no diâmetro máximo do tumor, no número de mitoses, o sítio do tumor e a presença ou ausência da ruptura da cápsula tumoral. Ademais, essa estratificação também é muito utilizada para a indicação individualizada de terapia adjuvante dos pacientes diagnosticados com GIST<sup>16</sup>.

A ressecção cirúrgica é a principal conduta resolutiva dos pacientes diagnosticados com GIST, principalmente se esta for primária. A ressecção deve ser feita de maneira completa com margens micro e macroscopicamente livres<sup>3</sup>. A disseminação linfonodal é rara, sendo assim não se recomenda a linfadenectomia nesse tipo de tumor<sup>17</sup>. A cirurgia pode ser feita via laparoscopia, principalmente se for de localização gástrica e de tamanho menor que 5 cm. Porém, em tumores maiores, há uma certa resistência a tal prática devido ao grande risco de ruptura e disseminação das células tumorais, interferindo negativamente no prognóstico do paciente<sup>3</sup>. Estudos recentes mostram que a ressecção laparoscópica para tumores grandes pode ser considerado um procedimento seguro e executável, por cirurgiões treinados<sup>18</sup>.

Após a ressecção cirúrgica do tumor, aproximadamente 60 % dos pacientes

estarão definitivamente curados. Os outros 40%, são os pacientes que apresentarão recidivas e progressão da doença, fazendo necessário a terapia adjuvante<sup>17</sup>. O uso de imatinib como terapia adjuvante vem sendo usado com essa finalidade desde 2008, baseado em estudos que demonstram uma significativa redução da recidiva tumoral em pacientes que fizeram uso deste medicamento no seu pós operatório<sup>3</sup>. Em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado, em que paciente que fizeram a ressecção tumoral completa, um grupo foi submetido a 400mg/dia de imatinib e o outro grupo placebo. Pode ser observado um aumento considerável na sobrevida do paciente que foi administrado o fármaco, durante um ano de uso (98% contra 86%). O medicamento inclusive apresentou-se seguro, com boa tolerância e com poucos efeitos adversos<sup>3</sup>.

Tabela 1-Classificação de Fletcher modificada

Classificação de Risco	Tamanho do tumor (maior diâmetro) em cm	Índice mitótico (por 50 cga*)	Sítio Primário
Muito baixo	<2 cm	≤ 5	Qualquer
Baixo	>2 cm e ≤5 cm	≤5	Qualquer
Intermediário	>2 cm e ≤5 cm	>5	Gástrico
	<5 cm	>5 e ≤10	Qualquer
	>5 cm e ≤10 cm	≤5	Gástrico
Alto	>10 cm	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	>10	Qualquer
	>5 cm	>5	Qualquer
	>2 cm e ≤5 cm	>5	Não gástrico
	>5 cm e ≤ 10 cm	≤5	Não gástrico
			Ruptura Tumoral

Fonte: Joensuu, H<sup>15</sup> \*campo de grande aumento

Os pacientes que apresentam maior risco de recidiva do GIST são os que mais se beneficiam com o tratamento adjuvante com TKI. Sendo assim, em análise conjunta com a classificação modificado de Fletcher, proposto por Joensuu, a terapia adjuvante vai ter maior eficácia em paciente estratificados em alto risco. Com isso pode-se afirmar

que as pessoas que tem os tumores localizados em região gástrica, em que ocorreu ruptura tumoral intraoperatória, tem tumores maiores que 10 cm ou índice mitótico superior a 10 mitoses por 50 cga, e também tumores maiores que 5 cm adjunto com índice mitótico maior que 5 mitoses por 50 cga: são as quais irão receber a terapia adjuvante com imatinib<sup>3</sup>.

O uso de imatinib como terapia adjuvante está associado, por sua vez, a uma melhor sobrevida livre de recorrências, porém seu papel na sobrevida geral permaneceu incerta. Uma análise de Joensuu sobre um estudo clínico randomizado, depois de 10 anos de acompanhamento de pacientes com terapia adjuvante pós-cirúrgica, veio ratificar a sobrevida geral desta conduta. Durante esse estudo, foi feita uma comparação em relação ao tempo de administração do imatinib (12 meses versus 36 meses)<sup>19</sup>.

Ao fim do estudo, os achados sugerem que 3 anos de terapia adjuvante é superior em sua eficácia se comparada com a terapia de 1 ano de administração de 400mg/dia de imatinib em pacientes com GIST de alto risco de recorrência após a ressecção macroscópica cirúrgica, sendo estratificada pela classificação de Fletcher modificada. A análise sugere que por volta de 50% das mortes poderiam ser poupadas, durante os primeiros 10 anos de acompanhamento pós cirúrgico, com a terapia adjuvante de 3 anos<sup>19</sup>.

Ainda é desconhecido se um tratamento adjuvante prolongado além de três anos teria uma eficácia ainda maior. Dois ensaios clínicos randomizados estão em processo de recrutamento de pacientes no momento, e visam comparar o tratamento durante cinco anos e seis anos de terapia adjuvante de imatinib versus o tratamento de três anos. Ainda não há resultados preliminares<sup>[19]</sup>. Com isso, a literatura atual indica que pacientes em alto risco de recorrência da GIST deve ser tratado por pelo menos 3 anos da terapia adjuvante<sup>20</sup>. Sua duração ideal ainda é incerta, e estamos aguardando os resultados preliminares dos estudos que comparam o tratamento prolongado por 5 e 6 anos<sup>20</sup>.

Após a indicação de tratamento adjuvante com TKI, a análise da genotipagem, por sua vez, é recomendada. Em cerca de 80 % dos GIST ocorre a mutação do gene KIT, sendo a mutação no exon 11 mais prevalente (65%) e em seguida o exon 9 (8%). As mutações mais responsivas ao tratamento com TKI são as que ocorrem nos exons 11 e 13, e por sua vez as mutações ocorridas no exon 9 tem uma apresentação mais agressiva da lesão de localização não gástrica, tendo um pior prognóstico mesmo com o uso de imatinib. A mutação PDGFRA D842V, em conjunto com os GIST tipo selvagem,

vão ter uma resposta muito baixa ou negativa, em relação a terapia adjuvante com imatinib. Isso mostra a importância da genotipagem para a indicação deste tratamento<sup>17</sup>.

Estudos mostram que pacientes que tem a mutação da deleção do KIT exon 11 respondem melhor a terapia adjuvante de imatinib. Pacientes com GIST e que tem a mutação PDGFRA D842V ou que não apresentam mutação KIT ou PDGFRA são improváveis de serem contemplados a um prognóstico favorável desta terapia. Ademais, os tumores avançados que tem a mutação KIT no exon 9 respondem, em sua grande maioria, com uma dosagem maior de imatinib (800mg/dia, se o paciente tolerar), se não houver resposta prospectivas na terapia adjuvante padrão<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

O GIST é o principal tumor mesenquimal no TGI. Ele acomete principalmente o estômago, mas tem sua manifestação por todo sistema digestório, inclusive em outros sítios extraperitoniais, como omento, retroperitônio e mesentério (EGIST). Acomete em sua maioria, indivíduo acima de 60 anos, não tendo predileção a sexo, e tem difícil diagnóstico, sendo o principal achado endoscópico a lesão subepitelial. A partir desse achado, o paciente deve ser submetido a uma ultrassonografia endoscópica, capaz de fazer diagnóstico diferencial com lipomas, cistos e varizes. A biópsia desse tumor é necessária, sendo a ressecção cirúrgica e endoscópica mais eficazes para avaliar o índice mitótico do tumor.

O estudo genético proto oncogene permite orientar o tratamento e complementar o prognóstico. A conduta mais resolutiva é a ressecção cirúrgica do tumor. Pacientes de alto risco de recidiva respondem melhor a terapia adjuvante com imatinib no pós-operatório. As indicações para a terapia são: tumores localizados em região gástrica em que ocorreu ruptura tumoral intraoperatória; tumores maiores que 10 cm ou índice mitótico superior a 10 mitoses por 50 cga; e tumores maiores que 5 cm adjunto com índice mitótico maior que 5 mitoses por 50 cga. O tratamento com imatinib é especialmente indicado para tumores com a mutação proto oncogene PDGFRA e KIT (principalmente em mutações KIT nos exons 11 e 13). Os pacientes portadores de GIST “tipo selvagem” não tem resposta significativa a terapia adjuvante, O tempo ideal para terapia adjuvante ainda não está definido. Atualmente, o tratamento é indicado por três anos após ressecção cirúrgica. Estudos em curso avaliam a resposta terapêutica para um tempo de tratamento ampliado (5-6 anos).



**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Linhares E, Valadão M. Atualização em GIST. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(1):51–4.
2. Mugayar J. Tumor estromal gastrointestinal. *Condução Médica*, Rio de Janeiro, ano. 9, n. 36:10–15
3. Rodrigues JBSR, Campanati RG, Nolasco F, Bernardes AM, Sanches SR de A, Savassi-Rocha PR. Pre-operative gastric gist downsizing: The importance of neoadjuvant therapy. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(1):e1427
4. Morgan AJ, Raut CP, Duensing A. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *UpToDate.* 2019:1–40
5. Szucs Z, Thway K, Fisher C, Bulusu R, Constantinidou A, Benson C, et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. *Future Oncol.* 2017;Jan;13(1):93-107.
6. Gondim ASB. Tumor estromal gastrointestinal-GIST, diagnóstico, tratamento e prognóstico: uma revista de literatura. Campina Grande; 2009
7. Ramiro MJ. Tumores del estroma gastrointestinal: definición y anatomia patológica. *GH Continuada*, Barcelona. 8(2):63–68,
8. Joensuu H. Adjuvant treatment of GIST: patient selection and treatment strategies. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2012;9(6):351–358.
9. Tumores Estromais Gastrointestinais \_ Gist: Relato de um Caso. *Rev Bras Coloproct.* 2004;24(2):159–164.
10. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Gastroenterology.* 2018;24(26):2806–2817
11. Ikehara H, Li Z, Watari J, Taki M, Ogawa T, Yamasaki T, et al. Histological diagnosis of gastric submucosal tumors: A pilot study of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy vs mucosal cutting biopsy. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(14):1142–9.
12. Buscaglia JM, Nagula S, Jayaraman V, Robbins DH, Vadada D, Gross SA, et al. Diagnostic yield and safety of jumbo biopsy forceps in patients with subepithelial lesions of the upper and lower GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(6):1147–52
13. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, Oya M, Akinaga R, Kubokawa M, et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007;13(14):2077–82
14. Faulx AL, Kothari S, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(6):1117–32.
15. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology.* 2008;39(10):1411–1419.
16. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265–74.

17. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):3–14
18. P LM, Almeida RAA, Cmp C. Laparoscopic Resection Of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva: ABCD*. 2016;29(1).
19. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hermes B, Schütte J, et al. Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors. *JAMA Oncology* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1000>.
20. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):136–43

# DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS NO PÓS-PARTO E PRÉ-ECLÂMPsia

POSTPARTUM AND PRE-ECLAMPSIA PSYCHIATRIC DISORDERS

*Luana Amanda S. Teixeira<sup>1</sup>; Marcus José do A. Vasconcellos<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Aluna Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.  
[luanaamanda@yahoo.com.br](mailto:luanaamanda@yahoo.com.br)

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

## RESUMO

**Introdução:** Dentre todas as fases da vida da mulher, o pós-parto é o período de maior vulnerabilidade para o aparecimento de transtornos psiquiátricos. Evidências recentes sugerem que episódios psiquiátricos pós-parto podem compartilhar mecanismos etiológicos semelhantes com distúrbios relacionados ao sistema imunológico. **Objetivos:** Revisão na literatura, nos últimos 10 anos, com a finalidade de avaliar se existe relação direta entre a pré-eclâmpsia e distúrbios psiquiátricos no puerpério. **Métodos:** Foi utilizada uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, usando os seguintes descritores: pré-eclâmpsia, depressão puerperal, psicose puerperal, puerpério patológico. **Resultados:** Vários artigos mostraram esta relação direta, utilizando todas as escalas para depressão validadas. Na Tanzânia autores concluíram que uma em cinco mulheres com PE/E apresentou DPP. Outra metanálise descobriu que pré-eclâmpsia está associada a um maior risco de depressão e maior gravidade dos sintomas depressivos. Relatos da Psicose de Donkin são uma forma interessante de correlacionar a PE/E com a PPP. Estas descobertas ressaltam a importância de aumentar a conscientização sobre o risco potencial de depressão e psicose após a pré-eclâmpsia, que parece ser independente de história prévia de transtornos psiquiátricos. **Conclusões:** Estudos têm sugerido uma correlação positiva entre a ocorrência de transtornos psiquiátricos do puerpério, como Depressão Pós Parto e Psicose Pós Parto, e Pré Eclampsia. Nós encorajamos a avaliação da DPP e PPP para puérperas que apresentaram Pré Eclampsia, especialmente no período pós-parto inicial, assim como rastreio da DPP durante consultas de pré-natal.

**Descritores:** Pré-eclampsia; Psicose puerperal; Depressão pós-parto; Puerpério patológico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Among all phases of a woman's life, the postpartum period is the most vulnerable period for the onset of psychiatric disorders. Recent evidence suggests that postpartum psychiatric episodes may share similar etiological mechanisms with disorders related to the immune system. **Aims:** Literature review, in the last 10 years, in order to assess whether there is a direct relationship between pre-eclampsia and postpartum psychiatric disorders. **Methods:** A literature review was used, for the last ten years of publications in the main research sources, using the following descriptors: pre-eclampsia, puerperal depression, puerperal psychosis, pathological puerperium. **Results:** Several articles showed this relationship using all validated depression scales. In Tanzania, authors concluded that one in five women with PE/E had PPD. Another meta-analysis found that pre-eclampsia is associated with an increased risk of depression and greater severity of depressive symptoms. Reports of Dunkin's Psychosis are an interesting way to correlate PE/E with PPP. These findings underscore the importance of raising awareness about the potential risk of depression and psychosis after pre-eclampsia, which appears to be independent of a prior history of psychiatric disorders. **Conclusions:** Studies have suggested a positive correlation between the occurrence of postpartum psychiatric disorders, such as postpartum depression and postpartum psychosis, and pre-eclampsia. We encourage the assessment of PPD and PPP for postpartum women who presented pre-eclampsia, especially in the initial postpartum period, as well as screening for PPD during prenatal care.

**Keywords:** *pre-eclampsia, postpartum psychosis; Postpartum depression; pathological puerperium.*

## INTRODUÇÃO

Dentre todas as fases da vida da mulher, o pós-parto é o período de maior vulnerabilidade para o aparecimento de transtornos psiquiátricos. Apesar de não serem reconhecidas como entidades distintas nos sistemas classificatórios atuais, a disforia puerperal, a depressão pós-parto e a psicose pós-parto têm sido consideradas transtornos relacionados ao puerpério.<sup>1</sup>

A depressão afeta cerca de 8% das pessoas nos Estados Unidos e é responsável por mais de US \$ 210 bilhões em custos anuais com cuidados de saúde. A Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos da América (USPSTF) e a Academia Americana de Médicos de Família recomendam rastreio de depressão na população adulta em geral. Toda a triagem deve ser implementada com sistemas

adequados em vigor para garantir um diagnóstico preciso, tratamento eficaz e acompanhamento adequado. Os Questionários de Saúde (PHQs) são ferramentas de triagem validadas comumente usadas. O PHQ-2 tem sensibilidade comparável ao PHQ-9 na maioria das populações; no entanto, a especificidade do PHQ-9 varia de 91% a 94%, em comparação com 78% a 92% para o PHQ-2. Se o PHQ-2 for positivo para depressão, o PHQ-9 ou uma entrevista clínica deve ser administrada.<sup>2</sup>

A depressão materna é comum e pode ocorrer durante a gravidez (depressão pré-natal) e após o nascimento da criança (depressão pós-parto-DPP). Entre mães em países de alta renda, a depressão pré-natal afeta 7–12% e a depressão pós-parto afeta 13–18% no primeiro ano após o parto. A mulher com depressão no período perinatal também se depara com os desafios da transição pré-natal para a maternidade e, após o parto, a responsabilidade de cuidar de seu filho.<sup>3</sup>

O rastreamento de mulheres pós-parto para depressão é recomendado pela USPSTF, *American Academy of Family Physicians*, *American Academy of Pediatrics* e *American College of Obstetricians and Gynecologists*. As mulheres devem ser rastreadas para depressão em pelo menos uma vez durante o período perinatal usando o PHQ-2, PHQ-9 ou a Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS).<sup>2</sup>

Já psicose pós-parto (PPP) é o transtorno mental mais grave que pode ocorrer nesse período, podendo atingir 1 a 2 mulheres em cada 1000 que se encontram no puerpério, tendo usualmente início rápido e sintomas instalados já nos primeiros dias até duas semanas do pós-parto. Os sintomas iniciais são euforia, humor irritável, logorréia, agitação e insônia. Aparecem, então, delírios, ideias persecutórias, alucinações e comportamento desorganizado, desorientação, confusão mental, perplexidade e despersonalização. Sabe-se que o quadro psicótico no pós-parto é uma emergência psiquiátrica, sendo uma situação de risco para a ocorrência de suicídio materno e infanticídio, que geralmente ocorre quando ideias delirantes envolvem o bebê, como ideias de que o bebê é defeituoso ou está morrendo, de que o bebê tem poderes especiais ou de que o bebê é um deus ou um demônio.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, testemunhou-se um interesse crescente em compreender os mecanismos imunológicos relacionadas ao desenvolvimento da PPP. Há evidências emergentes de que a desregulação do sistema imunológico constitui uma suscetibilidade e importante fator para manifestação de psicose afetiva e não afetiva.<sup>4,5</sup>

A presença de tireoidite autoimune, associação com pré-eclâmpsia e associação

próxima com doença bipolar sugere a possibilidade de ativação imune em PPP. A disfunção imunológica que caracteriza a fisiopatologia na doença bipolar na forma de elevação de citocinas pró-inflamatórias séricas, quimiocinas, elevação de monócitos e ativação de células T é bem conhecida.<sup>6</sup>

Evidências recentes sugerem que episódios psiquiátricos pós-parto podem compartilhar mecanismos etiológicos semelhantes com distúrbios relacionados ao sistema imunológico. Foi relatado que o TNF- $\alpha$  está associado positivamente com depressão do humor durante o período pós-parto. Um perfil de expressão gênica distinto entre proteínas induzidas por interferon é relatado em células mononucleares do sangue periférico entre mães com um depressão pós-parto emergente. A desregulação imunológica na PPP foi relatado com menor número de células T e elevado número de monócitos associada à regulação positiva de vários genes relacionados ao sistema imunológico em monócitos.<sup>6</sup>

A pré-eclampsia é um dos distúrbios imunológicos mais comuns da gravidez e afeta cerca de 4,6% de todas as gestações em todo o mundo. Ela é considerada uma forma grave de distúrbio imunológico devido à sua patologia vascular e hiperinflamação.<sup>7</sup> Múltiplas características clínicas são compartilhadas entre desordens psiquiátricas, pré-eclâmpsia e pós-parto, mais destacadamente um forte vínculo com as primeiras gestações.<sup>8</sup>

Os distúrbios hipertensivos da gravidez, particularmente a pré-eclâmpsia (PE) e a eclampsia (E), estão entre as três principais causas de mortalidade materna em todo o mundo. A PE é definida como o aparecimento ou a piora de hipertensão pré-existente, acompanhada de proteinúria significativa durante a gravidez, a trajetória da doença pode colocar as mulheres em alto risco de eclampsia.<sup>9</sup>

A Organização Mundial da Saúde discorrendo sobre saúde materna e perinatal revelou que as variáveis sociodemográficas (idade materna > 30 anos e baixa escolaridade), bem como as variáveis clínicas (hipertensão crônica, obesidade, doenças graves e anemia) como os maiores fatores de risco para PE em países de baixa e média renda.<sup>9</sup>

A patogênese da PE permanece pouco compreendida e acredita-se que seja devido à falha na remodelação da artéria em espiral na placenta, causando hipoperfusão placentária e hipóxia. O estresse oxidativo resultante desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica excessiva, que causa disfunção endotelial e vasoconstricção,

levando à hipertensão sistêmica e hipoperfusão de órgãos-alvo. Há evidências crescentes de que esses efeitos nos órgãos-alvo persistem após a gravidez.<sup>10</sup>

Muitas vezes, por falta de conhecimento sobre o tema, casos de transtornos psiquiátricos no puerpério são perdidos por ambos, obstetras e psiquiatras, com consequências às vezes trágicas. Por isso, se faz importante conhecer fatores que possam estar relacionados ao seu aparecimento, sendo de extrema importância estudos que busquem entender esses transtornos e sua relação com fatores obstétricos, como a pré eclâmpsia, que podem ser o gatilho para seu aparecimento, contribuindo, assim, para que sejam prontamente identificados e tratados.

## OBJETIVOS

**Primário:** Realizar uma revisão na literatura com a finalidade de avaliar se existe uma relação direta entre a pré-eclâmpsia e transtornos psiquiátricos no puerpério.

**Secundários:** Demonstrar a importância do reconhecimento e tratamento precoce da depressão e psicose pós-parto e identificar outros fatores de risco associados aos transtornos psiquiátricos no puerpério.

## MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas seguintes fontes de pesquisa: MEDLINE, SCIELO, EBSCO e PUBMED, usando os seguintes descritores: pré-eclâmpsia, depressão puerperal, psicose puerperal e puerpério patológico.

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

## RESULTADOS

O primeiro ponto que temos que abordar é o diagnóstico. Um dos instrumentos utilizado na DPP é a Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS). Levis et al.<sup>11</sup>publicaram uma metanálise de dados com início em outubro de 2018.

Os dados individuais dos participantes foram obtidos de 58 dos 83 estudos elegíveis (15557 de 22788 participantes elegíveis, com 2069 pacientes com depressão maior). Comparando com os estudos realizados com entrevistas semiestruturadas (36 estudos, 9066 participantes, 1330 com depressão maior), a EPDS obteve sensibilidade



e especificidade de 0,85 (intervalo de confiança de 95% 0,79 a 0,90) e 0,84 (0,79 a 0,88), para um valor de corte igual ou maior que 10 pontos na escala, 0,81 (0,75 a 0,87) e 0,88 (0,85 a 0,91) para um corte igual ou maior a 11 pontos, e 0,66 (0,58 a 0,74) e 0,95 (0,92 a 0,96) para um valor de corte maior que 13, respectivamente.

Os autores concluíram que um valor de corte de EPDS igual ou maior que 11 apresentava sensibilidade superior que um valor de corte de 13, que, no entanto, tinha valor de especificidade mais elevado. Para identificar mulheres grávidas e puérperas um corte de 13 ou superior poderia ser usado. Valores de corte mais baixos podem ser usados se a intenção é evitar falsos negativos e identificar a maioria pacientes que atendem aos critérios diagnósticos. 11

Outra metanálise foi realizada por Levis et al.<sup>12</sup> e envolvia a participação de mais de 50 centros obstétricos e psiquiátricos por todo o mundo. O objetivo foi determinar se resultados semelhantes seriam vistos em populações diferentes, usando estudos que administraram a Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS) na gravidez ou no pós-parto.

A metodologia usou dados acumulados para a EPDS e foram comparados com as chances de classificação de depressão com a Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Entrevista Diagnóstica Internacional (CIDI) e Entrevista Clínica Estruturada para Doenças Mentais, com adequação para pontuações EPDS e características dos participantes.

Os resultados mostraram que entre as entrevistas totalmente estruturadas, o MINI (15 estudos, 2.532 participantes, 342 casos de depressão maior) classificaram a depressão com mais frequência do que o CIDI (3 estudos, 2.948 participantes, 194 casos de depressão maior; odds ratio ajustado = 3,72 com intervalo de confiança de 95% [IC] [1,21, 11,43]).

Comparado com o EPDS semiestruturado (28 estudos, 7.403 participantes, 1.027 casos de depressão maior), probabilidades com o CIDI (interação aOR = 0,88, IC 95% [0,85, 0,92]) e MINI (interação aOR = 0,95, 95% [0,92, 0,99]) aumentou menos conforme aumentaram as pontuações EPDS. Os autores concluíram que entrevistas diferentes podem não classificar a depressão maior de forma equivalente.<sup>12</sup>

Mbarak et al.<sup>13</sup> procuraram determinar a magnitude e os fatores de risco para DPP entre mulheres diagnosticadas com complicação hipertensiva no Hospital Nacional Muhimbili (Tanzânia), através de um estudo transversal com 390 mulheres com PE/E. A

DPP foi avaliada usando a escala de depressão pós-parto de Edinburgo. Foram realizadas entrevistas face a face e os dados foram analisados por meio de métodos descritivos e logísticos.

Os resultados mostraram que a DPP foi prevalente entre 20,5% das mulheres que tiveram PE/E, mas variou com a gravidade. Os fatores de risco associados a DPP incluíram idade jovem (Odds Ratio = 10,13 IC 95% 1,99–52,02), ser mãe solteira (Odds Ratio = 3,18 IC 95% 1,02–9,95), ter um nível de escolaridade mais baixo (Odds Ratio = 3,83 IC 95% 1,45–10,16), ter uma morte perinatal anterior (Odds Ratio = 5,14 IC 95% 2,53–10,45), falta de apoio familiar (Odds Ratio = 7,06 IC 95% 1,25–39,90) e experiência de evento estressante durante a gravidez (AOR = 15,14 IC 95% 2,38–96,19).

A revisão sistemática da literatura de Caropreso et al. apresentou o objetivo de investigar se as mulheres com uma história de PE são mais propensas a desenvolver DPP e PPP, e se PE é um fator de risco para depressão fora do período perinatal. Conduziram também um estudo para avaliar quantitativamente a gravidade dos sintomas depressivos entre mulheres com e sem história de PE. Uma pesquisa bibliográfica sem restrições de ano e idioma foi conduzida.<sup>14</sup>

Uma pesquisa bibliográfica sem restrições de ano e idioma foi conduzida. A busca resultou em 698 artigos, sendo 13 adequados para a revisão sistemática. Oito dos 13 estudos encontraram uma associação entre pré-eclâmpsia e depressão. Todos os estudos avaliaram o impacto do PE na depressão, e apenas dois estudos avaliaram o impacto da PE na PPP. Oito dos estudos foram incluídos concluindo uma maior gravidade dos sintomas depressivos no pós-parto de mulheres com PE. A revisão também mostrou que mulheres com história de PE apresentaram maior gravidade dos sintomas depressivos fora do período puerperal.

Uma revisão realizada em Israel entre 1988 e 2005, referenda a importância deste tema. De 181 479 partos, 607 (0,3%) mulheres relataram doença psiquiátrica: entre elas 39% de transtornos depressivos e de ansiedade. As pacientes eram significativamente mais velhas, com maior prevalência de diabetes e distúrbios hipertensivos. A taxa de mortalidade perinatal, malformações congênitas, baixos escores de Apgar e baixo peso ao nascer (<2500 g) aumentaram significativamente.<sup>15</sup>

Em documento publicado por Freeman<sup>16</sup> o transtorno depressivo materno grave tem um efeito adverso no desenvolvimento infantil e aumenta o risco de psicopatologia infantil. Estas mulheres completaram uma entrevista estruturada que abordou o curso de

sua depressão desde sua gravidez índice, novos diagnósticos psiquiátricos e o curso de nova depressão nas gestações subsequentes.

De 129 mulheres elegíveis, 48,8% participaram (N = 63) com um tempo médio de 12,9 anos (DP = 1,9, 8,8-16,7) decorrido desde a participação nos estudos de gravidez anteriores. Embora aproximadamente um terço tenha relatado remissão sustentada da depressão desde a gravidez durante a qual foram originalmente acompanhadas, dois terços restantes das mulheres que relataram episódios depressivos subsequentes, sendo que quase um quinto destas (12% da amostra total) endossou depressão em mais de 50 % do tempo após a gravidez índice. Um total de 6,3% das mulheres com diagnósticos anteriores relatou novos diagnósticos de transtorno bipolar. As mulheres relataram opções de tratamento semelhantes em relação ao uso de antidepressivos durante a gravidez subsequente ao seguido no estudo anterior. Os autores recomendam que estas pacientes devem receber atendimento clínico e a pesquisa.

Apesar de poucos estudos, alguns examinaram a depressão pós-parto / ansiedade pré-gravidez com uso de medicamentos antidepressivos / ansiolíticos, e sua relação aos distúrbios hipertensivos da gravidez, ou seja, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional.

[Kulkarni](#) et al.<sup>17</sup> realizaram estudo de caso-controle em mulheres com gravidez única de nascidos vivos (2010-2014). Todas as mulheres com um tipo de hipertensão na gestação foram incluídas como casos; mulheres sem hipertensão foram amostradas aleatoriamente como controles. A amostra foi de 12.647 mulheres.

Entre as mulheres com distúrbios hipertensivos da gravidez, 59% tinham PE ou hipertensão gestacional. Somente este último grupo de pacientes (sem PE) foi associada ao uso de antidepressivos em casos de DPP.

Alguns autores tentaram relacionar a depressão puerperal com outras patologias obstétricas. Um exemplo é o trabalho de Clark et al.<sup>18</sup> que objetivaram determinar se a história pregressa de depressão está associada a taxas aumentadas de diabetes gestacional e se a história de diabetes gestacional está associada a taxas aumentadas de depressão pós-parto.

Os dados para este estudo de caso-controle consistiram em registros de prontuários não identificados para 1.439 mulheres que receberam cuidados de gravidez em um grande hospital universitário entre 1998 e 2017.

Os resultados mostraram que a história de depressão anterior à gravidez foi

associada a diabetes gestacional com necessidade de insulina, embora não a graus mais sutis de hiperglicemia gestacional. Diabetes na gravidez não foi associado a um risco aumentado de depressão pós-parto. A história de trauma foi associada tanto à tolerância à glicose diminuída na gravidez quanto à depressão pós-parto.

Destacamos aqui, a maior casuística sobre DPP encontrada na literatura, com os bancos de dados da Califórnia (2005–2011) e Flórida (2005–2012). Dentro de 203 milhões de registros, os autores identificaram 3.213.111 nascimentos e todas as mães que tiveram consultas hospitalares para depressão grave dentro de 40 semanas após o parto. Identificaram 15.806 episódios de depressão pós-parto após 11.103 partos acontecidos em 10.883 mulheres, e calcularam uma taxa geral de 36,7 visitas hospitalares associadas à depressão por 10.000 partos.<sup>19</sup>

Tendências crescentes foram observadas em ambos estados, com aumentos de 34% em cinco anos. Os primeiros eventos depressivos foram mais comuns dentro de 30 dias após o parto, mas continuou durante todo o período das observações. A metade (1.661 / 3.325) dos primeiros episódios de DPP ocorreram dentro de 34 dias após o parto, 70% (2.329 / 3.325) no final do segundo mês, e 87% (2.893 / 3.325) antes do quadrimestre após o parto. Mulheres com seguro privado eram menos propensas a ter encontros com hospitais por depressão do que mulheres com seguro público.<sup>19</sup>

As taxas de depressão aumentaram com o número de consultas de pré-natal: a taxa de depressão foi de 17,2 / 10.000 para mulheres sem visitas pré-natais ao hospital, dobrando para mulheres com pelo menos um encontro (34,9 / 10.000), aumentando 7 vezes para 126 / 10.000 para mulheres com três ou mais encontros durante suas gravidezes.<sup>19</sup>

Evidências emergentes sugerem também um possível papel para a desregulação do sistema imunológico na patogênese da psicose puerperal (PPP), mas as evidências são limitadas. O estudo de [Sathyanarayanan](#) et al <sup>20</sup> buscou determinar as alterações de citocinas / quimiocinas séricas associadas à PPP.

Mulheres com PPP foram recrutadas como casos e as alterações de citocinas /quimiocinas foram comparadas com mulheres saudáveis no pós-parto e com mulheres saudáveis fora da gestação. Havia 20 participantes em cada um dos três grupos. Os níveis de citocinas séricas e proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) foram estimados.

O grupo sem psicose apresentou níveis significativamente elevados de

interleucina-6 em comparação ao grupo não grávido. Considerando que, o grupo PPP de início mostrou níveis significativamente elevados de IL-6 e IL-8 em comparação com o grupo mulheres saudáveis fora da gestação.

Em nossa revisão bibliográfica, aparecem artigos que tentam relacionar a PPP com causas infecciosas. Um desses artigos ( de Witte et al, ), baseado na associação da PPP à ativação do sistema imunológico, levantou a hipótese de que agentes infecciosos podem estar envolvidos na patogênese desse distúrbio. Os autores investigaram se a exposição a patógenos que podem infectar o sistema nervoso central é aumentada em pacientes com psicose pós-parto.<sup>21</sup>

Calcularam a prevalência e os títulos de imunoglobulina G (IgG) e M (IgM) para vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2), vírus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e Toxoplasma Gondii (TG) em uma coorte de pacientes com psicose pós-parto (n = 81) e os comparou a controles pós-parto compatíveis. Não encontraram diferenças significativas na soroprevalência ou títulos de anticorpos para qualquer um desses patógenos. Os resultados não suportam a hipótese de que a exposição a esses patógenos neurotrópicos esteja envolvida na PPP.<sup>21</sup>

Uma forma interessante de correlacionar a PE/E com a PPP são os relatos da psicose de Donkin. Stewart et al.<sup>22</sup> publicaram um relato de caso acontecido na África que ilustra esta relação. Descrita pela primeira vez por Arthur Donkin em 1863, é uma forma específica de psicose associada à gravidez e também é conhecida como psicose de eclâmpsia sem convulsões. Sua etiologia e fisiopatologia não são claras, assim como a da PE/E, embora presumivelmente estejam relacionadas a fatores semelhantes: um comprometimento do sistema imunológico materno que deixa de reconhecer a unidade fetoplacentária, a isquemia placentária crônica, a disfunção endotelial arteriolar disseminada e espasmo, a pressão arterial elevada e a trombofilia.

Os autores afirmam ser o primeiro caso relatado na região subsaariana. A doença da paciente se encaixa na definição existente de psicose puerperal: o início abrupto de uma doença psicótica dentro duas semanas de parto, com alucinações associadas, delírios, desorganização do pensamento, alienação de seu filho, e comportamentos bizarros. Sua doença, além disso, estava associada com pré-eclâmpsia, conforme o diagnóstico de Donkin.

Annagur & Kerimoglu também publicaram um relato de caso que consistia em<sup>23</sup> uma mulher de 44 anos na 6ª gravidez e que se encontrava na 33ª semana de gravidez

segundo exame ultrassonográfico, que deu entrada no pronto-socorro com queixas de cefaleia, visão turva e dores abdominais. No momento da admissão, sua pressão arterial era 170/110 mmHg. O exame de urina completo mostrou +++ (3 positivos) proteinúria. A dosagem de LDH foi de 740 U / L, a contagem de plaquetas foi de 22.4000 / mm<sup>3</sup> e a uréia foi de 50,5 mg / dL. Foi administrada 6 g de MgSO<sub>4</sub> para profilaxia convulsiva e foi iniciada terapia de manutenção com 2 g / 100 mL / hora, acrescida de nifedipina 30 mg / dia para controle da hipertensão.

Mesmo assim, a paciente perdeu a consciência e foi levada para uma cesariana de emergência. Devido à prematuridade e dificuldade respiratória, o bebê foi internado na unidade de terapia intensiva neonatal. Embora os sinais vitais da paciente, que continuou recebendo a terapia de manutenção com MgSO<sub>4</sub> por mais 24 horas após o parto, tenham se normalizado. Por causa da agitação que gerou comportamentos desorganizados, logo após o parto, foi solicitada consulta de neurologia. O exame neurológico e a tomografia computadorizada do paciente eram normais.

Em seu exame de estado mental, não estava orientada, sendo a cooperação difícil e suas associações estavam dispersas. Apresentou alucinações visuais e auditivas para prejudicar a si mesma e a criança, exibindo comportamentos desorganizados. Não havia história psiquiátrica anterior conhecida e história psiquiátrica familiar. Observou-se que a pressão arterial era de 140/90 mmHg e a pulsação de 88 / min. Hemograma de rotina, teste de função hepática, vitamina B12, folato e testes de função tireoidiana estavam dentro dos limites normais.

Com base na história e apresentação clínica, ela foi diagnosticada com psicose pós-parto. O diagnóstico diferencial incluiu delírio. A paciente iniciou a administração de olanzapina 20 mg / dia. Haloperidol 10 mg IM todos os dias era administrado por causa dos comportamentos desorganizados. No entanto, a paciente não apresentou melhora do quadro clínico e recusou-se a comer. Sua alucinação auditiva para prejudicar a si mesma e a criança continuou desde a primeira admissão. Foi discutido terapia eletroconvulsiva (ECT) com a paciente e seu marido. Após a aprovação do marido, iniciaram a ECT e a olanzapina foi interrompida no oitavo dia de internação. Após a primeira ECT, os comportamentos desorganizados melhoraram acentuadamente e a paciente começou a comer. Após a 2<sup>a</sup> ECT, suas alucinações auditivas e visuais foram resolvidas e ela começou a cuidar de si mesma e seu afeto retornou. Um total de 5 ECTs foram administrados. Ela continuou a receber 10 mg / dia de haloperidol junto com ECT.



Após a terapia de ECT, ela queria ver seu bebê e ficou feliz por ter visto seu bebê saudável no dia 24º dia de hospitalização. Ela teve alta hospitalar no dia 32, com consulta de acompanhamento psiquiátrico marcada. Ela tinha prescrições de haloperidol 10 mg / dia e amlodipina 10 mg / dia.

Uma discussão que não pode ser esquecida, é o diagnóstico diferencial entre a PE com uma manifestação psiquiátrica que aconteça no período puerperal. O artigo de Gilden et al.<sup>24</sup> estudou esta diferenciação. Algumas mulheres podem apresentar episódios afetivos graves fora do período pós-parto, enquanto para outras mulheres sua vulnerabilidade à mania e psicose pode estar restrita ao período pós-parto. A meta-análise publicada pelos autores estima o risco de recorrência após o início da PPP.

O estudo, com um total de 6 artigos em inglês, incluindo pacientes com PPP de início dentro de 1 ano após o parto e um período mínimo de acompanhamento de 18 meses ou mais após o episódio índice, foram incluídos na análise quantitativa. O desfecho primário foi a recorrência, definida como qualquer episódio psiquiátrico subsequente após o início da PPP. Em seis estudos com 645 pacientes, os autores citaram que 279 pacientes não tiveram episódios graves subsequentes fora do período pós-parto. Meta-análise usando estimativa de efeito aleatório resultou em uma estimativa ponderada de 43,5% (IC de 95%, 37,7% a 49,4%).

Nesta metanálise, mais de 40% das mulheres foram classificadas como portadoras de “psicose pós-parto isolada”, o que poderia ser considerado uma categoria diagnóstica distinta com prognóstico mais favorável. As demais mulheres tiveram episódios psiquiátricos graves não puerperais durante o acompanhamento longitudinal.

Existe uma forte associação da PPP com uma história antes da gestação ou na família de psicose ou transtorno bipolar. A doença aumentou significativamente a probabilidade de hospitalização no pós-parto por transtorno psicótico. Embora as mulheres com psicose pré-concepção representem menos de 1% da população pré-natal, elas respondem por mais da metade de todos de PPP e pode ter um risco 100 vezes maior de hospitalização psiquiátrica.<sup>25</sup>

Um estudo que examinou 1,1 milhão de nascimentos na Suécia entre 1975 e 2003 e descobriram que o risco para mulheres com hospitalizações psiquiátricas antes da gravidez, foi fracamente, mas positivamente, associado ao parto prematuro e parto cesáreo.<sup>25</sup>

Outro estudo recente de base populacional de mulheres que não tiveram



internações psiquiátricas anteriores (ou seja, mulheres de baixo risco) descobriram que a psicose pós-parto, embora extremamente raro, foi positivamente associado a idade materna e negativamente associada a idade materna e parto de filhos com alto peso ao nascer.<sup>25</sup>

Bauer et al.<sup>26</sup> realizaram uma meta-análise para avaliar como a história familiar de transtornos psiquiátricos é associada a transtornos emocionais no pós-parto de mães com e sem histórico psiquiátrico prévio, avaliando o grau de relacionamento, tipo de transtorno e sexo do membro da família.

Os autores relacionaram os registros de nascimento na Dinamarca com os de Serviços de Psiquiatria em uma coorte nacional de base populacional. O grupo estudo foi composto de primigestas que nasceram de 1970 em diante e que deram à luz após os 15 anos de idade e antes de 31 de dezembro de 2012. A exposição primária foi um transtorno psiquiátrico diagnosticado em um parente.

Os resultados mostraram que o risco relativo de transtornos psiquiátricos no período pós-parto foi elevado quando na família de primeiro grau existia algum membro com um transtorno semelhante (razão de risco = 1,45, 95% IC = 1,28-1,65) e mais alto quando as mães tiveram um membro da família de primeiro grau com transtorno bipolar (razão de risco = 2,86, IC 95% = 1,88-4,35). Associações eram mais fortes quando estas gestantes/puérperas não apresentavam história psiquiátrica anterior. Não houve diferenças notáveis por sexo da família membro.

## **DISCUSSÃO**

A depressão pós-parto (DPP) e a psicose pós-parto (PPP) são condições mentais graves que geralmente não são diagnosticadas precocemente suficiente, levando a atrasos no tratamento. Vários estudos confirmaram uma associação entre pré-eclâmpsia (PE) e distúrbios psiquiátricos durante a gravidez.<sup>14</sup>

A revisão sistemática e metanálise de Caropreso et al.<sup>14</sup> concluiu que pré-eclâmpsia está associada a um maior risco de depressão e maior gravidade dos sintomas depressivos. Quanto à possibilidade de pré-eclâmpsia ser um fator de risco para psicose pós-parto, não chegaram a uma conclusão definitiva, devido ao número pequeno de estudos e a inconsistência de seus resultados. Estas descobertas ressaltam a importância de aumentar a conscientização sobre o risco potencial de depressão após a pré-eclâmpsia, que parece ser independente de história prévia de transtornos psiquiátricos. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela,

considerando a alta heterogeneidade dos estudos incluídos.

Assim, os autores sugerem que mulheres que desenvolvem PE devem ser educadas sobre os primeiros sinais e sintomas de depressão pós-parto. Além disso, elas devem ser monitoradas de perto por seus profissionais de saúde para sintomas depressivos durante o primeiro ano pós-parto, especialmente durante o primeiro 3 mês, com triagem validada através de ferramentas como a escala de depressão pós-natal de Edimburgo.

Mbarak et al. concluíram que uma em cada cinco mulheres com PE/E teve DPP e a magnitude aumentou com a gravidade da doença. Para abordar o DPP, esforços devem ser instituídos para rastrear e fornecer tratamento para grávidas com PE/E, especialmente aquelas com idade jovem, baixo nível de escolaridade, solteiras, perda perinatal, falta de apoio familiar e aqueles que relataram um evento estressante durante a gravidez.<sup>13</sup>

A análise dos bancos de dados da Califórnia (2005–2011) e Flórida (2005–2012) mostrou que as taxas de depressão aumentaram com o número de consultas de pré-natal<sup>19</sup>, portanto basta investigar que encontraremos a DPP. Isso ressalta a importância da triagem para depressão durante as consultas de pré-natal.

Pesquisas futuras sobre a relação da pré-eclâmpsia com DPP devem, idealmente, projetar estudos com dois coortes paralelas: mulheres com e sem histórico de doenças mentais e problemas de saúde. Além disso, os estudos devem controlar os fatores de risco associados, como trabalho de parto prematuro e outras complicações obstétricas. Uma melhor compreensão do possível mecanismo biológico e psicossocial que medeiam a associação entre PE e DPP também são encorajados. Além disso, seria importante investigar se os indivíduos com depressão após pré-eclâmpsia respondem igualmente à farmacoterapia e psicoterapia em comparação com indivíduos sem história de pré-eclâmpsia.<sup>14</sup>

O estudo de [Sathyanarayanan](#) et al<sup>20</sup> concluiu que o período pós-parto parece ser um estado de funcionamento imunológico alterado, considerando o nível elevado de IL-6 nos dois grupos puerperais. Além disso, a IL-8 parece desempenhar um papel na manifestação na PPP. Tais alterações reforçam a relação da PPP com a pré eclâmpsia, que também apresenta uma base imunológica.

Ademais, os relatos da psicose de Donkin como o descrito por Stewart et al<sup>22</sup> também nos mostra uma relação entre PE/E PPP em mulheres sem histórico familiar ou

peçoal de psicose.

Uma pesquisa informal de 14 médicos entre obstetras, psiquiatras e internistas, revelou que nenhum estava ciente da associação da pré-eclâmpsia com a psicose.<sup>22</sup> Duas revisões da literatura sobre eclâmpsia e pré-eclâmpsia não fazem menção de psicose puerperal em sua lista de sintomas, sugerindo que esta não é uma correlação bem conhecida. Contudo, sabe-se que a PPP é uma emergência psiquiátrica e requer avaliação urgente, encaminhamento psiquiátrico e possível hospitalização.

Triagem, detecção precoce e intervenção precoce irão impactar positivamente a qualidade de vida e saúde mental do mãe, bebê e família em geral. Os médicos contribuirão muito informando os pacientes e suas famílias sobre os sintomas, tratamentos, resultados esperados e estratégias para prevenir a recorrência da PPP.<sup>27</sup>

Sendo assim, as mulheres em sofrimento mental no pós parto devem ser avaliadas e receber tratamento oportuno quando necessário. A farmacoterapia aguda é essencial para controlar os sintomas psicóticos e relacionados ao humor. As opções de medicamentos incluem agentes antipsicóticos atípicos e estabilizadores de humor ou agentes antimaníacos, como lítio ou medicamentos antiepilépticos e antidepressivos. Embora a monoterapia seja preferível, certas mulheres requerem mais de um medicamento para atingir um nível desejável de controle dos sintomas e remissão da doença. Em alguns casos, a ECT pode ser benéfica.<sup>27</sup>

Após estabilizar a paciente e iniciar a farmacoterapia aguda, um plano de alta cuidadoso deve ser desenvolvido antes que ela deixe o hospital. O encaminhamento para terapia ambulatorial intensiva (ou programa diário), com consultas de acompanhamento bem espaçadas, é aconselhável nas primeiras semanas após a alta. Essas medidas irão facilitar o retorno da paciente para casa e permitir que o médico ou profissional de saúde monitore de perto a resposta ao tratamento, resolva problemas com intolerância a drogas e identifique a piora clínica precocemente.<sup>27</sup>

A psicoterapia de apoio que começa antes da alta hospitalar pode incorporar habilidades parentais e intervenções na primeira infância para abordar o vínculo mãe-bebê e o desenvolvimento infantil. Outras opções de psicoterapia, como terapia focada na família, terapia cognitivo-comportamental, são tratamentos adjuvantes eficazes para transtornos de humor pós-parto.<sup>27</sup>

A preferência de amamentação da mãe e os benefícios e riscos associados devem ser considerados pela paciente e seu médico. *A American Academy of Pediatrics*

forneceu recomendações úteis sobre a amamentação e o uso de lítio ou antidepressivos. É imperativo informar o pediatra sobre a escolha da mãe em amamentar; isso permite que o pediatra monitore adequadamente o estado clínico do bebê amamentado. Da mesma forma, as mães devem ser orientadas a observar mudanças de comportamento indicativas de toxicidade infantil, como má hidratação, sedação, má alimentação e ganho de peso, bem como sinais de comprometimento hepático e hematológico.<sup>27</sup>

## CONCLUSÕES

Durante a produção deste trabalho, pudemos observar que estudos têm sugerido uma correlação positiva entre a ocorrência de transtornos psiquiátricos do puerpério, como depressão pós parto e psicose pós parto e pré eclampsia. Todas essas doenças, se não tratadas adequadamente, podem trazer desfechos negativos tanto para a mãe quanto para o bebê, sendo assim, é de suma importância para o médico identifica-las o mais precocemente possível e o fato de poderem estar relacionadas é um grande aliado que pode nortear a propedêutica médica nestes casos.

Nós encorajamos a avaliação da DPP e PPP para puérperas que apresentaram pré eclampsia, especialmente no período pós-parto inicial, assim como o rastreio da DPP por meio da Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS) durante consultas de pré-natal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cantilino A et al. Transtornos psiquiátricos no pós-parto. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo) [online]. 2011 jan 31, [Cited 2021 Jul 1];37(6) :288-294. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/nfBndszPxxgSTqkh9zXgpnjK/?lang=pt#>
2. Maurer DM, Raymond TJ, Davis BN. Depression: Screening and Diagnosis. American family physician [Internet]. 2018 Oct 15 [cited 2021 Jul 1];98(8):508–15. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30277728&lang=pt-br&site=ehost-live>
3. Anke TMS, Slinning K, Moe V, Brunborg C, Siqveland TS, Skjelstad DV. Mothers with and without bipolar disorder and their infants: group differences in mother-infant interaction patterns at three months postpartum. BMC psychiatry [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2021 Jun 25];19(1):292. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31533800&lang=pt-br&site=ehost-live>

4. Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biological psychiatry* [Internet]. 2014 Feb 15 [cited 2021 Jun 25];75(4):324–31. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=24286760&lang=pt-br&site=ehost-live>
5. Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Comprehensive psychiatry* [Internet]. 2003 May [cited 2021 Jun 25];44(3):234–46. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=12764712&lang=pt-br&site=ehost-live>
6. Bergink V, Burgerhout KM, Weigelt K, Pop VJ, de Wit H, Drexhage RC, et al. Immune system dysregulation in first-onset postpartum psychosis. *Biological psychiatry* [Internet]. 2013 May 15 [cited 2021 Jun 25];73(10):1000–7. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=23270599&lang=pt-br&site=ehost-live>
7. Bergink V, Laursen TM, Johannsen BMW, Kushner SA, Meltzer-Brody S, Munk-Olsen T. Pre-eclampsia and first-onset postpartum psychiatric episodes: a Danish population-based cohort study. *Psychological medicine* [Internet]. 2015 Dec [cited 2021 Jun 25];45(16):3481–9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=26243040&lang=pt-br&site=ehost-live>
8. Bergink V, Burgerhout KM, Koorengel KM, Kamperman AM, Hoogendijk WJ, Lambregtse-van den Berg MP, et al. Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Jun 25];172(2):115–23. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=25640930&lang=pt-br&site=ehost-live>
9. Khowaja AR, Qureshi RN, Sheikh S, Zaidi S, Salam R, Sawchuck D, et al. Community's perceptions of pre-eclampsia and eclampsia in Sindh Pakistan: a qualitative study. *Reproductive health* [Internet]. 2016 Jun 8 [cited 2021 Jun 25];13 Suppl 1:36. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=27357953&lang=pt-br&site=ehost-live>
10. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* [Internet]. 2017 Feb [cited 2021 Jun 25];10(2). Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28228456&lang=pt-br&site=ehost-live>
11. Levis B, Negeri Z, Sun Y, Benedetti A, Thombs BD. Accuracy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for screening to detect major depression among pregnant and postpartum women: systematic review and meta-analysis of

- individual participant data. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2021 Jun 25];371:m4022. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33177069&lang=pt-br&site=ehost-live>
12. Levis B, McMillan D, Sun Y, He C, Rice DB, Krishnan A, et al. Comparison of major depression diagnostic classification probability using the SCID, CIDI, and MINI diagnostic interviews among women in pregnancy or postpartum: An individual participant data meta-analysis. *International journal of methods in psychiatric research* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Jun 25];28(4):e1803. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31568624&lang=pt-br&site=ehost-live>
  13. Mbarak B, Kilewo C, Kuganda S, Sunguya BF. Postpartum depression among women with pre-eclampsia and eclampsia in Tanzania; a call for integrative intervention. *BMC pregnancy and childbirth* [Internet]. 2019 Jul 29 [cited 2021 Jun 25];19(1):270. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31357939&lang=pt-br&site=ehost-live>
  14. Caropreso L, de Azevedo Cardoso T, Eltayebani M, Frey BN. Preeclampsia as a risk factor for postpartum depression and psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of women's mental health* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Jun 26];23(4):493–505. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31802249&lang=pt-br&site=ehost-live>
  15. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 Jun 25];101(1):53–6. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=18082746&lang=pt-br&site=ehost-live>
  16. Freeman MP, Claypoole LD, Burt VK, Sosinsky AZ, Moustafa D, Noe OB, et al. Course of major depressive disorder after pregnancy and the postpartum period. *Depression and anxiety* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Jun 25];35(12):1130–6. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30192044&lang=pt-br&site=ehost-live>
  17. Thombre Kulkarni M, Holzman C, Wasilevich E, Luo Z, Scheid J, Allswede M. Pregnancy hypertension and its associations with pre-pregnancy depression, anxiety, antidepressants, and anxiolytics. *Pregnancy hypertension* [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Jun 25];16:67–74. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31056161&lang=pt-br&site=ehost-live>
  18. Clark CE, Rasgon NL, Reed DE 2nd, Robakis TK. Depression precedes, but does not follow, gestational diabetes. *Acta psychiatrica Scandinavica* [Internet]. 2019



- Apr [cited 2021 Jun 25];139(4):311–21. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30561785&lang=pt-br&site=ehost-live>
19. França UL, McManus ML. Frequency, trends, and antecedents of severe maternal depression after three million U.S. births. PloS one [Internet]. 2018 Feb 14 [cited 2021 Jun 25];13(2):e0192854. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29444165&lang=pt-br&site=ehost-live>
  20. Sathyanarayanan G, Thippeswamy H, Mani R, Venkataswamy M, Kumar M, Philip M, et al. Cytokine alterations in first-onset postpartum psychosis-clues for underlying immune dysregulation. Asian journal of psychiatry [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Jun 25];42:74–8. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30974307&lang=pt-br&site=ehost-live>
  21. de Witte LD, Snijders G, Litjens M, Kamperman AM, Kushner SA, Kahn RS, et al. Are infectious agents involved in the pathogenesis of postpartum psychosis? Journal of affective disorders [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2021 Jun 25];229:141–4. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29310062&lang=pt-br&site=ehost-live>
  22. Stewart GH, Gadama LA, Kerry V. Puerperal Psychosis: A brief review and unusual case report. Malawi medical journal : the journal of Medical Association of Malawi [Internet]. 2019 Jun [cited 2021 Jun 25];31(2):161–3. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31452852&lang=pt-br&site=ehost-live>
  23. Annagur B, Kerimoglu O. Preeclampsia as a Possible Etiology in Postpartum Psychosis: A Case Report. Journal Med Cases.[internet] 2013 March [ cited 2021 jun 25] ; 4(3):193-195. Available from:<https://www.journalmc.org/index.php/JMC/article/view/1141/582>
  24. Gilden J, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Hoogendijk WJG, Kushner SA, Bergink V. Long-Term Outcomes of Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of clinical psychiatry [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2021 Jun 25];81(2). Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32160423&lang=pt-br&site=ehost-live>
  25. Hellerstedt WL, Phelan SM, Cnattingius S, Hultman CM, Harlow BL. Are prenatal, obstetric, and infant complications associated with postpartum psychosis among women with pre-conception psychiatric hospitalisations? BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Jun 25];120(4):446–55. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=23194279&lang=pt-br&site=ehost-live>
  26. Bauer AE, Maegbaek ML, Liu X, Wray NR, Sullivan PF, Miller WC, et al. Familiality



- of Psychiatric Disorders and Risk of Postpartum Psychiatric Episodes: A Population-Based Cohort Study. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Jun 25];175(8):783–91. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29730937&lang=pt-br&site=ehost-live>
27. Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A Review of Postpartum Psychosis. *J Womens Health* [internet]. 2006 May [cited 2021 jun 25] ;15(4):352–368. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109493/>

# APLASIA DE CUTIS CONGÊNITA – TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

## APLASIA CUTIS CONGENITA- TREATAMENT AND PROGNOSIS

*Lara Emilly G. F. Viana<sup>1</sup>; Rosalda M. D. de Moura<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Aluno da graduação de medicina do décimo primeiro período do Unifeso. emillylara@hotmail.com

<sup>2</sup> Professora do curso de Medicina do Unifeso.

### RESUMO

**Introdução:** A aplasia de cútis congênita (ACC) é uma doença cutânea congênita rara, caracterizada por uma ausência focal ou extensa da epiderme, derme e, ocasionalmente, tecido subcutâneo. Ainda não há uma etiologia exata do ACC. Pode se apresentar como lesões solitárias ou múltiplas e aparecer em qualquer parte do corpo, embora 85% sejam localizadas no couro cabeludo. É classificada em seis subtipos e pode estar associada a síndromes dermatológicas congênitas. Embora sua evolução seja benigna, alguns locais e características das lesões necessitam de uma investigação mais completa para rastrear anomalias subjacentes que podem levar a complicações fatais. **Objetivo:** Realizar ampla revisão da literatura médica pertinente acerca da ACC, sendo seus objetivos secundários a descrição dos mecanismos fisiopatológicos supostos para explicar a condição, diagnóstico, a proposta terapêutica indicada e o seu prognóstico e citar suas possíveis associações com outras síndromes genéticas. **Método:** Revisão bibliográfica nas plataformas PubMed, Medline, SciELO, EBSCOhost e LILACS a respeito da temática, com foco na abordagem de seus aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos. **Resultados:** Os resultados mostram que em lesões < 4 cm de diâmetro, o tratamento conservador, é a melhor opção, pois em sua maioria as lesões evoluem sem intercorrências e cicatrizam por segunda intenção em semanas ou poucos meses. A cirurgia deve ser considerada como opção terapêutica inicial em defeitos > 4 cm, pois evita o risco de complicações fatais, quando feita precocemente. **Conclusão:** Embora a ACC venha sendo cada vez mais reconhecida, não existe ainda uma terapêutica bem estabelecida, sendo necessário mais estudos.

**Descritores:** Aplasia de cútis congênita, Diagnóstico, Tratamento, Prognóstico.

### ABSTRACT

**Introduction:** Aplasia cutis congenital (ACC) is a rare congenital cutaneous disease, characterized by a focal or extensive absence of the epidermis, dermis and, occasionally, subcutaneous tissue. There is still no exact etiology for ACC. It can present as solitary or

multiple lesions and appear anywhere on the body, although 85% are located on the scalp. It is classified into six subtypes and may be associated with congenital dermatological syndromes. Although its evolution is benign, some locations and characteristics of the lesions require a more complete investigation to screen for underlying anomalies that can lead to fatal complications. **Aims:** To carry out a broad review of the pertinent medical literature about ACC, with secondary objectives being the description of the supposed pathophysiological mechanisms to explain the condition, diagnosis, the indicated therapeutic proposal and its prognosis, and mention its possible associations with other genetic syndromes. **Methods:** literature search on PubMed, Medline, SciELO, EBSCOhost and LILACS platforms, regarding aplasia cutis congenita, centered on its clinical, diagnosis, therapeutic, and prognostic aspects. **Results:** The results show that for lesions < 4 cm in diameter, conservative treatment is the best option, as most lesions evolve uneventfully and heal by second intention in weeks or a few months. Surgery should be considered as an initial therapeutic option in defects > 4 cm, as it avoids the risk of fatal complications, when performed early. **Conclusions:** Although ACC has been increasingly recognized, there is still no well-established therapy, and further studies are needed.

**Keywords:** Aplasia cutis congenita, Diagnosis, Treatment, Prognosis.

## INTRODUÇÃO

A aplasia de cútis congênita (ACC) é uma doença rara, que integra o grupo de transtornos hereditários envolvendo os tecidos e estruturas derivadas da ectoderme embriogênica, sendo caracterizada pela presença de anormalidades no nascimento e envolvimento tanto da epiderme, como dos apêndices cutâneos.<sup>1</sup> No caso da ACC, há uma malformação congênita da pele que comumente acomete o couro cabeludo, mas pode afetar também músculos, periósteo, crânio e os dois folhetos da dura-máter.<sup>2,3,4</sup> Geralmente apresenta-se ao nascimento como uma lesão única, ulcerada, na linha mediana que pode atingir diferentes profundidades e diâmetros.<sup>5</sup>

A lesão da ACC encontra-se desde o nascimento, sem propensão para raça e apresenta uma taxa de incidência relatada de 0,5 a 1 para cada 10.000 nascimentos.<sup>1</sup> Além disso, possui uma taxa de mortalidade de 20%, principalmente devido a complicações como hemorragias ou meningite naqueles pacientes com envolvimento craniano, da dura-máter e do couro cabeludo, visto que eles aumentam o de meningite, infecção, trombose venosa e sangramento do seio sagital.<sup>1,6,7</sup> Embora a maioria dos

defeitos seja pequena e superficial, ou seja, restrita ao couro cabeludo - 85% dos casos, nas proximidades do "redemoinho capilar parietal" -, aproximadamente 20% dos casos envolvem a calota craniana, ou seja, ausência do crânio.<sup>5,7</sup> Esse defeito no crânio pode variar em tamanho, profundidade e espessura total e estão diretamente relacionados ao aumento na taxa de mortalidade da ACC de mais de 50%.<sup>4,7</sup> A taxa de incidência para os defeitos de espessura total em crianças do gênero feminino/masculino é de 75%, aproximadamente.<sup>4</sup> Felizmente, lesões extensas são ainda mais raras<sup>8</sup>.

A ACC descrita pela primeira vez por *Cordon* em 1767 que relatou uma lesão no membro superior do paciente e em 1826 *Campbell* publicou o primeiro relato da lesão em couro cabeludo.<sup>8</sup> Em 1828, *Billard* descreveu tal anomalia no couro cabeludo associada a falha óssea. A partir de então, mais de 521 casos foram descritos na literatura, sendo que em apenas 49 estavam associados à falha óssea.<sup>9</sup> A doença se apresenta como lesões solitárias (75 % dos pacientes) ou múltiplas (20% duplas e 8% simples) e pode aparecer em qualquer parte do corpo, embora 70 a 90 por cento das lesões sejam localizadas no vértice do couro cabeludo.<sup>8,10</sup> Segundo alguns dados estatísticos, o acometimento de tronco e flancos ocorrem em apenas 12% de todos os casos de ACC e 25% acometem os membros inferiores.<sup>8</sup> Em relação ao diâmetro dessa lesão, quando estas não são inflamatórias e bem demarcadas, podem variar de 0,5 a 10 cm ou mais.<sup>1</sup>

Embora existam diversas teorias para explicar a etiopatogenia da ACC, ela ainda não é totalmente compreendida e nenhuma delas foi devidamente confirmada.<sup>10</sup> Contudo a grande maioria dos relatos e estudos concordam que a etiologia da ACC é provavelmente multifatorial e a associam ao comprometimento do desenvolvimento cutâneo pré-natal, podendo este ter sido causado por síndromes genéticas e teratogênicas, infecções intrauterina – vírus da Varicela Zoster, vírus do Herpes simplex-, por exposição fetal a cocaína, heroína, álcool ou drogas antitireoidianas, por falha do fechamento do tubo neural, anomalias vasculares, necrose por pressão no embrião localizada, dentre outras.<sup>1,4,10</sup>

Clinicamente, a ACC foi classificada em seis subtipos, estando alguns destes associados a síndromes congênitas, as quais serão abordadas mais à frente.<sup>10</sup> Embora a maioria das lesões seja autolimitadas, com evolução benigna para cura, alguns locais e características clínicas devem levar a uma investigação mais completa, visando rastrear anomalias subjacentes dos tecidos moles que podem ser potencialmente fatais,

como já dito anteriormente.<sup>10</sup> Portanto, mesmo que o diagnóstico de ACC geralmente possa ser feito exclusivamente por meio de um exame clínico bem feito, é de bom tom lançar mão de exames complementares como um ultrassom, ressonância magnética ou uma biópsia da lesão, visando elucidar possíveis complicações e ou excluir diagnósticos diferenciais da ACC.<sup>10</sup>

Em razão de uma lacuna de conhecimento sobre a ACC, por se tratar de uma doença rara, e assim, haver poucos casos relatados e estudos realizados sobre ela, muitos questionamentos permanecem em relação a sua etiopatogenia, fisiopatologia, diagnóstico, conduta e prognóstico, além da dificuldade de padronização do tratamento, por causa do pequeno número de pacientes nas séries publicadas e da grande diversidade de apresentação clínica, exigindo uma abordagem individualizada e muito específica. Além disso, como os achados da ACC podem estar associados a outros defeitos ou síndromes físicas subjacentes, é importante que os profissionais da saúde, principalmente, aqueles que estarão em contato direto com o RN (pediatras, dermatologistas, neurologistas e cirurgiões) possam identificar e diferenciar os vários subtipos clínicos da ACC, auxiliando no diagnóstico, prognóstico e avaliação adicional.

Nesses termos, considerando a elevada taxa de mortalidade e escassa quantidade de estudos sobre a ACC, o que faz ela ser pouco conhecida entre o meio acadêmico, revela-se muito importante que haja um maior conhecimento sobre a patologia de forma abrangente, a fim de torná-la conhecida e preparar os profissionais para abordá-las da melhor forma possível quando se apresentar em seu dia a dia. Creio que assim, o conhecimento prévio e amplo da ACC possa diminuir a taxa de mortalidade e os riscos de complicações associadas a patologia, com um bom diagnóstico prévio e manejo adequado. Sendo assim, este trabalho dedica-se a proceder uma revisão da literatura exigente, buscando compreender melhor seus aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos e sintetizá-los.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário:**

Descrever os aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos da aplasia de cútis congênita, buscando um melhor entendimento da condição e, conseqüentemente, da condução dos pacientes afetados.

### **Objetivos Secundários:**

Descrever a etiologia, patogênese e fisiopatologia suposta para a aplasia de cútis

congênita;

Citar suas possíveis associações com outras síndromes genéticas.

Realizar atualização do diagnóstico e das recomendações terapêuticas vigentes para a condição;

Discutir o prognóstico da condição à luz do conhecimento atual.

## MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada através da busca de artigos nas bases de dados PubMed, SciELO, MedLine; LILACS e EBSCOhost, utilizando as seguintes palavras-chave: *Aplasia cutis congênita; Aplasia cutis; diagnosis; treatment; e prognosis*. Para tanto, foi utilizado o operador booleano “and”.

Como resultado da busca inicial, 93 (noventa e três) artigos publicados em revistas e manuais internacionais nos últimos 5 (cinco) anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, foram encontrados, sendo excluído estudos feitos em animais e aqueles que ficaram restritos a um grupo populacional específico. Ao final do processo, foram selecionados os 15 artigos que tratavam da proposta inicial do trabalho, ou seja, questões clínicas, terapêuticas e prognósticas relativas à aplasia de cútis congênita – trabalhos com ênfase em outros aspectos da condição não foram selecionados.

## DESENVOLVIMENTO

A ACC é uma entidade mais conhecida pelos dermatologistas pediátricos, porém, geralmente, são os obstetras e pediatras que primeiro observam a lesão e podem diagnosticá-la previamente.<sup>4</sup> Para tanto, é necessário que o conhecimento de tal condição seja acessível a todos e de forma simples e abrangente, para se garantir um bom cuidado do paciente com ACC.

Como afirmado anteriormente, a fisiopatologia exata da ACC não é bem compreendida. Recentemente, um estudo, em 2013, mostrou uma mutação no gene BMS1 que desempenha um possível papel na morfogênese da pele, podendo ser uma explicação para o surgimento da ACC.<sup>10</sup> Também foi reconhecido pela literatura que muitos casos de ACC acontecem de forma esporádica, embora casos familiares tenham sido relatados, o que levantou maior suspeita sobre uma possível herança genética.<sup>4</sup> Estudos relatam que o modo de transmissão pode ser autossômico dominante com penetrância reduzida - alguns portadores de genes não manifestarão sinais ou sintomas clínicos - ou autossômico recessivo.<sup>4</sup> Atualmente, o modelo fisiopatológico que é mais

amplamente aceito, descreve a tensão que a pele desenvolve ao se aproximar adequadamente durante o desenvolvimento fetal. Isso pode ser causado por uma série de fatores exógenos, incluindo teratógenos ingeridos, isquemia fetal / placentária, infecções intrauterinas e defeitos do tubo neural.<sup>10</sup> Segundo *Glasson e Duncan et al*, a ACC geralmente ocorre no primeiro filho do casal e no sexo feminino.<sup>8</sup>

A ACC pode se apresentar de maneira isolada, mas também pode se apresentar em concomitância com outras malformações e associada a outras síndromes<sup>7,8</sup>, incluindo a Síndrome de Adams-Oliver, a Síndrome de Bart e a Síndrome de Setleis, como descrito a seguir.<sup>7,10</sup> A Síndrome de Setleis se manifesta com ACC temporal bilateral mais fáceis “leonina”; a Síndrome de Bart se manifesta com ACC das extremidades inferiores mais epidermólise bolhosa; já Síndrome de Adams-Oliver se manifesta com ACC no couro cabeludo, defeito do crânio, malformações na parte distal dos membros, cútis marmorata telangiectástica e malformações cardíacas, as quais devem sempre ser investigadas.<sup>7,10,11</sup>

Por se tratar de um grupo heterogêneo de alterações caracterizadas pela ausência congênita da epiderme, derme e, às vezes, hipoderme, foi proposta uma classificação para a ACC, em 1986 por *Frieden et al*, que é aceita até hoje.<sup>4,7,10,11</sup> Ela se divide em nove grupos baseada nos padrões da apresentação da lesão cutânea, localização, na presença e no tipo de malformações associadas e no modo de transmissão, sendo estes apresentados a seguir:<sup>10</sup>

Grupo 1: couro cabeludo; ACC sem anomalias múltiplas

Grupo 2: couro cabeludo; ACC com anormalidades nos membros

Grupo 3: couro cabeludo; ACC com nevos epidérmicos e organoides

Grupo 4: ACC sobrepostas malformações congênitas

Grupo 5: ACC com feto papiráceo associado ou infarto placentário

Grupo 6: ACC com epidermólise bolhosa

Grupo 7: ACC localizado nas extremidades sem bolhas

Grupo 8: ACC devido a teratógenos específicos

Grupo 9: ACC associado a síndromes de malformação

A classificação proposta por *Frieden et al* auxilia no diagnóstico mais preciso.<sup>4</sup> Porém *Evers et al* ressalta alguns pontos de atenção especial na história e no exame físico, e sugere alguns exames complementares, como biópsia da lesão, cariotipagem, cultura e sorologias para infecções congênitas, e exames especiais de imagem, cuidados



que ajudariam no diagnóstico etiológico da aplasia e orientariam o aconselhamento genético do paciente.<sup>7</sup> Embora o diagnóstico da ACC seja eminentemente clínico e sua aparência possa ser notada de várias formas, como ulcerações ou erosões da pele, vistas no exame físico primário, ou apresentar-se em aspecto de uma cicatriz atrófica desde o nascimento, mesmo podendo se expandir para estruturas mais profundas atingindo tecido muscular e ósseo, alguns estudos têm sugerido que a determinação dos níveis de alfafetoproteína séricos e no liquor na 16ª semana de gestação, pode ser útil.<sup>4,9</sup> Além disso, o diagnóstico pode ser retrospectivo, por meio da presença de cicatriz característica com alopecia, ou ainda, quando as lesões surgirem dias ou até anos após o nascimento.<sup>4</sup>

*Singman et al* enfatiza a alta incidência de malformações cranioencefálicas associadas à aplasia de couro cabeludo - 37% aproximadamente segundo *Mesrati et al* - e recomenda a avaliação rotineira desse segmento corpóreo com a ajuda de tomografia computadorizada (TM), ressonância nuclear magnética (RNM) e ultrassom craniano (USG)<sup>7</sup>, sendo a RNM o melhor exame para diagnóstico e acompanhamento, pois é mais sensível e específica para identificar lesões subjacentes de acordo com um estudo multicêntrico retrospectivo de 2017.<sup>7,10</sup> Contudo, trata-se de um exame mais caro e normalmente requer que a criança esteja sedada durante o procedimento, tornando uma escolha desvantajosa para uma triagem inicial.<sup>10</sup>

Os possíveis defeitos mais comumente associados a ACC e que devem ser pesquisados são: ausência distal dos membros; onfalocele; fenda palatina e labial; anomalias cardíacas; cútis marmorata; feto papyraceus (existência de um feto papiráceo é um fenômeno raro que se caracteriza pela existência de um feto mumificado que permaneceu in útero após a morte fetal, que ocorre geralmente no segundo trimestre)<sup>4,9</sup>.

Além disso, certos padrões de lesões podem ajudar na suspeita de qual sistema pode estar ou não comprometido e na escolha do exame complementar a ser utilizado, tais como: uma lesão no couro cabeludo no vértice da linha média, sinal de colar de cabelo e manchas vasculares têm fortes indicadores de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ou craniano; lesões pequenas no couro cabeludo têm menos chance de estar associadas a defeitos subjacentes e geralmente cicatrizam por conta própria em poucos meses, sendo aceitável, nestes casos, monitorar a ferida sem imagens associadas; para lesões ulcerativas maiores, a USG é uma alternativa de baixo custo, não invasivo, e não gera desconforto na criança; porém, se houver alguma

indicação de defeitos subjacentes na USG, uma avaliação adicional com RNM é necessária.<sup>10</sup> Caso a lesão seja purulenta ou circundada por eritema, uma avaliação laboratorial incluindo hemograma completa, hemoculturas e culturas de ferida deve ser recomendada.<sup>10</sup>

Outro recurso possível é recorrer a biópsia da lesão para auxiliar no diagnóstico, contudo muitos profissionais evitam a realização dela devido a idade do paciente e ao envolvimento típico do couro cabeludo.<sup>10</sup> Quando ela se faz necessária, concomitantemente utilizamos também a USG e a RNM para garantir que não haja malformações subjacentes que possam ser danificadas durante o procedimento.<sup>10</sup> Histopatologicamente as lesões da ACC não cicatrizadas possuem uma ausência de epiderme e/ou derme com proliferação de vasos sanguíneos.<sup>9,10</sup> Existem duas variantes clínicas principais da ACC do couro cabeludo: membranosa e não membranosa.<sup>4</sup> Esse subtipo membranoso terá uma cobertura de membrana translúcida fina.<sup>9,10</sup> Já as lesões cicatrizadas terão epiderme fina ou achatada, estruturas anexiais ausentes e fibrose dérmica densa observada na patologia.<sup>9,10</sup>

A variante membranosa da ACC tende a se apresentar como placas atróficas pequenas, ovais ou redondas, com uma superfície semelhante à membrana, podendo ou não ter um sinal de coleira, onde geralmente há cabelos mais escuros e mais longos ao redor de uma lesão de aplasia cutânea.<sup>4</sup> Além disso, a cobertura membranosa pode ser preenchida por líquido ou sangue, dando-lhe aparência bolhosa.<sup>4</sup> Acredita-se que, quando a lesão é redonda ou oval, elas estejam mais associadas a alterações no desenvolvimento, em vez de destruição de tecidos normais.<sup>4</sup> 60% das lesões no couro cabeludo são membranosas e podem ser uma forma de disrafismo, com fechamento defeituoso do ectoderma sobre o tubo neural ou podem se desenvolver a partir de forças mecânicas de tensão e alongamento na pele e tecido subjacente, com o rápido crescimento do cérebro e do couro cabeludo, principalmente no vértice do couro cabeludo, onde a maioria dessas lesões estão localizadas; porém, as lesões membranosas também podem se apresentar mais lateralmente no couro cabeludo e na face, sugerindo falha no fechamento das linhas de fusão embrionárias.<sup>4</sup> Aproximadamente 15% dos casos tem alterações ósseas subjacentes, como o crânio bifidum.<sup>4</sup>

Na evidência de ACC, diagnósticos diferenciais devem ser feitos com os disrafismos crânio-espinais, abscessos do couro cabeludo, tocotraumatismos e tecido

cerebral heterotópico.<sup>8</sup> Sempre que houver uma lesão com apresentações semelhantes ao nascimento, elas devem ser consideradas e descartadas. Além desses, algumas lesões de ACC membranosa pode se assemelhar com um cisto dermoide congênito, embora a lesão da aplasia de cútis tenha uma aparência mais translúcida.<sup>10</sup> Outro diagnóstico diferencial é uma meningocele – defeito grave do tubo neural em que o saco neural se projeta do SNC - podendo se apresentar como uma pele da lona média ou defeito coberto por membrana, comumente no couro cabeludo, neste caso os exames de imagem ajudam no diagnóstico pois podem identificar a conexão do SNC.<sup>10</sup> Para diferenciar ACC de toco-traumatismos, é importante questionar ao médico responsável pelo parto sobre o monitoramento fetal e dispositivos auxiliares do parto utilizados durante o nascimento, pois os eletrodos no couro cabeludo e os fórceps podem traumatizar a pele, deixando feridas erodidas semelhantes.<sup>4</sup> Há também a possibilidade de uma cicatriz atrófica sem pelos, decorrente da cicatrização da lesão in útero ser confundida com um nevo epidérmico.<sup>10</sup>

Como já citado anteriormente, a ACC tem uma taxa de mortalidade relativamente alta – variando entre 20% nos casos de infecções, como meningite e 55% nos casos de hemorragias associadas – principalmente quando há acometimento da calota craniana e da dura-máter, maior extensão da lesão e profundidade e associação com outras malformações (Encefalocele, mielomeningocele, disrafismos e fístula liquórica).<sup>1,2,4,8</sup> Outras causas de morte descritas são trombose de seio venoso, hiponatremia (por perda direta de sódio pela ferida) e hipercalemia (devido ao uso de sulfadiazina de prata nos curativos).<sup>8</sup> *Ribuffo et al.* publicou um relato de caso de um paciente que, com o tratamento conservador, desenvolveu por duas vezes encefalocele no local da ACC e *Higginbottom et al* descreveu cinco pacientes com ACC em região lombo-sacra, destes, quatro apresentavam medula presa à exploração cirúrgica.<sup>8</sup>

A história natural da ACC é caracterizada por cicatrização espontânea (por segunda intenção) das lesões pequenas sem intercorrências e hemorragias e infecções em lesões grandes.<sup>4,7-10</sup> Diante desse fato é que começam os questionamentos sobre abordagem terapêutica adequada para ACC.<sup>4</sup> O tamanho, localização e malformações congênitas associadas determinam o prognóstico e tratamento.<sup>4</sup> Alguns autores defendem que devido à evolução favorável das lesões de menor diâmetro e superficiais, sem acometimento da dura-máter, o tratamento recomendado é o conservador, incluindo o cuidado local da ferida com boa higienização e curativos.<sup>4,8,9,10</sup> Contudo, quando a

lesão é extensa (mais de 6 cm de diâmetro) e com acometimento da dura-máter, raramente fecham completamente e permanecem em tratamento por muito tempo, e podem cursar com hemorragias e infecção, representando o grande desafio terapêutico dos casos de ACC.<sup>4,8,10</sup>

Alguns autores defendem que o tratamento conservador, mesmo nas lesões extensas, pode ser benéfico devido à grande dificuldade técnica de outras possíveis abordagens e aos relatos de boa evolução de alguns pacientes, porém outros autores sugerem o tratamento conservador até que a abordagem cirúrgica seja feita o mais precoce possível, nos casos de pequenos sangramentos presentes, pois é bem difundida a ideia de que os pequenos sangramentos precedem grandes hemorragias - que ocorrem devido a pequenas fissuras secundárias ao ressecamento da superfície das lesões logo após os curativos - e que cirurgias de urgência, devido a lesões do seio sagital superior ou de lagos venosos, são muito difíceis, dadas as condições do tecido a ser suturado e da anatomia anômala das estruturas vasculares, levando a chance de sobrevida cair consideravelmente após um episódio desses.<sup>8,12</sup>

Apesar da maioria das complicações da ACC ocorrerem em casos de lesões mais extensas e profundas, acometendo outros tecidos subjacentes, vários casos de complicações fatais após o tratamento conservador tem sido descritos.<sup>7</sup> Além dos problemas locais no local do defeito, um desequilíbrio hidroeletrólítico causado pelo defeito do couro cabeludo com hipernatremia, crises epiléticas e episódios de apneia, podem complicar a recuperação desses pacientes.<sup>7</sup> A hipótese é, que, o tratamento conservador da aplasia cútis mantém indução dural de regeneração óssea, e qualquer plano de tratamento para defeitos ósseos da aplasia cútis deve considerar a manutenção da integridade da dura-máter.<sup>7,13</sup>

Muitos métodos foram propostos para o tratamento da ACC, incluindo vaselina ou unguento de bacitracina (substância antibiótica), curativos oclusivos, curativos úmidos ou soro fisiológico à 0,9% (pode ser utilizada também para manutenção da umidade local, visando a obtenção de boas condições para uma possível correção cirúrgica), betadina (apesar de seu uso não ser totalmente recomendado, pois contém iodo que pode promover o ressecamento da lesão, aumentando os índices de complicação, além disso, a betadine, apresenta altos índices de atopia, principalmente em recém-nascidos), sulfadiazina de prata, Acticoat e substitutos biológicos ou sintéticos da pele.<sup>4,9,10</sup> O tempo médio de cicatrização da ferida é de aproximadamente 30 dias para pacientes tratados

de forma conservadora.<sup>4</sup> Mesmo após a cicatrização da ferida, pode haver resquícios, sequelas, como cicatrizes hipertróficas, placas atróficas ou alopecia cicatricial, que podem permanecer por toda a vida do paciente.<sup>4,10</sup>

Em relação ao tratamento cirúrgico, o reparo da lesão pode envolver desde uma simples excisão das bordas ou de toda a lesão até a reconstrução completa com uso de enxerto ósseo e retalhos de músculos.<sup>4,10</sup> Após a excisão da lesão, faz-se a rotação de retalho de pericrânio e fechamento da gálea e pele.<sup>9</sup> Apesar desta técnica de rotação de retalho e de enxerto da pele obterem resultados satisfatórios, a principal crítica a essa abordagem é o crescimento ósseo débil no pós-operatório.<sup>9,10</sup> No entanto, *Amaral et al* relatou um caso de ACC de espessura total que foi tratado cirurgicamente e que apresentou reconstituição óssea do defeito do crânio 4 anos depois.<sup>13</sup> Em casos de defeitos ósseos em lesões pequenas e médias, há grande chance de crescimento, entretanto, nas lesões maiores o defeito não fecha sozinho. Para esses casos, *Nichols e Bottini et al* propuseram a expansão tecidual perioperatória usando cateter de silicone de Folley, seguida de retalho de pericrânio e do osso para o fechamento da falha óssea. Dessa forma, criam-se defeitos ósseos laterais que permanecem com pericrânio, possibilitando a formação óssea.<sup>9,13</sup>

Para *Dutra et al*, a melhor abordagem para grandes defeitos é a cirurgia precoce com retalhos locais e enxerto de pele parcial para cobertura da área doadora.<sup>7</sup> Como esses pacientes apresentam uma arquitetura anormal da vascularização do couro cabeludo, é recomendado um estudo prévio com Doppler para determinar a localização do pedículo de forma segura.<sup>7,14</sup> Retalhos bi pediculados da artéria temporal superficial são seguros e representam uma boa opção, sem excesso de morbidade.<sup>7</sup> A experiência em cirurgia craniofacial demonstrou que a dura-máter tem potencial significativo de osteogênese durante os primeiros 2 anos de vida.<sup>7,12</sup> *Ploplys et al* relatou dois casos de reconstrução composta, em um único estágio, com restauração óssea através de enxertos ósseos de espessura total do próprio crânio e retalhos de couro cabeludo realizados antes de duas semanas de idade e foi observada regeneração completa da área doadora do crânio.<sup>7,15</sup>

Pode-se dizer então, que é consenso na literatura, que as lesões extensas devam ser tratadas cirurgicamente.<sup>7</sup> E que as grandes dificuldades técnicas para o tratamento cirúrgico são: a escassez de tecido cutâneo íntegro para planejamento de retalho; a má adaptação dos retalhos cutâneos sobre o leito da ferida devido à

vascularização anômala e ao tecido de granulação já formado sobre a ferida e a absorção dos enxertos ósseos que pode ocorrer quando estes são colocados sobre enxertos de dura-máter.<sup>7</sup> Apesar de existirem relatos de bons resultados de reconstituição do couro cabeludo com retalhos autólogos e expansores de tecidos, como já exposto anteriormente, as cranioplastias autólogas ou heterólogas são realizadas em abordagens mais tardias devido ao pouco crescimento dos ossos do crânio após a cicatrização da pele.<sup>7,14</sup> Acredita-se que no futuro, novas estratégias de engenharia de tecidos poderão ser utilizadas para a reconstrução de defeitos relacionados com ACC.<sup>7</sup>

Em todos os casos de ACC, uma avaliação conjunta entre a equipe da neurocirurgia e cirurgia plástica é de fundamental importância no tratamento desses pacientes e a decisão por um tratamento cirúrgico precoce deve sempre ser feita por uma equipe multidisciplinar, incluindo cirurgiões pediátricos, cirurgiões plásticos, neurocirurgiões e neonatologistas.<sup>7,15</sup>

## CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a ACC é um defeito cutâneo congênito raro, com um amplo espectro de apresentações clínicas e particularidades, muito associada a outras síndromes genéticas e malformações, passíveis de classificação, cujo diagnóstico é clínico, mas que necessita de avaliação complementar com outros exames para garantir um melhor seguimento da condição e evitar morbidade.

As principais complicações incluem infecções e sangramento que podem ser fatais. Portanto, a intervenção imediata, o diagnóstico preciso e o tratamento adequado são essenciais para o paciente. Em lesões < 4 cm de diâmetro, o tratamento é conservador, pois em sua maioria as lesões evoluem sem intercorrências e cicatrizam por segunda intenção em semanas ou poucos meses. A cirurgia deve ser considerada como opção terapêutica inicial em defeitos > 4 cm (> 12,6 cm), pois evita o risco de complicações fatais, quando feita precocemente.

Por fim, foi observado ao longo dessa pesquisa que a escassez de estudos sobre a patologia, devido a sua raridade e da grande diversidade de apresentações clínicas, dificulta uma padronização de seguimento para estabelecer tratamento sustentado por um bom nível de evidência.

Assim, há uma demanda por mais estudos sobre a ACC com a necessidade de disseminação do conhecimento já adquirido pelos estudos feitos até hoje. Isto permitiria que os futuros casos sejam diagnosticados corretamente, alertando para as associações



e complicações possíveis e escolhendo a melhor conduta terapêutica para cada caso, visando a diminuição de complicações fatais e da taxa de mortalidade da ACC, muito alta, que, arriscamos dizer, pela falta de conhecimento sobre esta patologia tão complexa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suárez O, López-Gutiérrez JC, Andrés A, Barrena S, Encinas JL, Luis A, et al. Aplasia cutis congenita: surgical treatment and results in 36 cases. *Cir Pediatr*. 2007 [citado em 24 Jun. 2021];20(3):151-155.
2. Caro E, Mendoza C, Escobar A. Aplasia cutis congénita con hemorragia del seno sagital superior: tratamiento, implicaciones neuroquirúrgicas y seguimiento de un caso a 18 años. *Arch Neurocienc*. 2009 [citado em 24 Jun. 2021];14(2):127-131.
3. Magliah T, Alghamdi F. Aplasia Cutis Congenita: Um Relato de Caso. *Case Rep Dermatol*. 2018 [citado em 24 Jun. 2021]; 10 (2): 182-186. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000490786>
4. Castor LT, Pereira CG, Oliveira QE, Nunes LM. Aplasia de cutis congênita no couro cabeludo: relato de caso e revisão de literatura. [Relato de caso livre-docência]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria; 2021 [citado em 24 Jun. 2021];566
5. Higelmo-Gómez H, Míguez-Martín L, Barbato-Mateos JC, González-Martínez MT, Reimunde-Seoane ME, Rodríguez-Díaz E, et al. Aplasia cutis congénita con defecto óseo subyacente: evolución favorable tras manejo conservador. *Dermatol Online J*. 2018 [citado em 24 Jun. 2021];15;24(9):13030/qt1bq5z51v. Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/1bq5z51v>
6. Bark SA, de Araújo Jr FA, de Moraes AL, Bernardi DM, Heinrich CB, de Oliveira FK, et al. Aplasia cútis congênita de couro cabeludo: Relato de caso e revisão de literatura. *JBNC*. 2018 [citado em 24 Jun. 2021];21(3):187 -192. Disponível em: <https://jbnc.emnuvens.com.br/jbnc/article/view/>
7. Brackenrich J, Brown A. Aplasia Cutis Congenita. *StatPearls*. [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado em 24 Jun. 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535403/>
8. Fagundes-Pereira WJ, Dantas FLR, Silva ML, de Sousa AA. Aplasia cútis congênita. *Arq Bras Neurocir* 1999 [citado em 24 Jun. 2021];18(1): 43-48. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0103-5355/1999/v18n1/a2392.pdf>
9. Ono MCC, Ascenço ASK, Balbinot P, Grande VC, Freitas RS. Aplasia cútis: revisão de literatura e relato de caso. *ACM*. 2017 [citado em 24 Jun. 2021]; 46(1). Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/259>
10. Godínez MB, Parés GV, Hinojosa AA, Yamamoto AN. Síndrome de Adams-Oliver: Reporte de un caso. *Rev. Odont. Mex*. 2011 [citado em 24 Jun. 2021]; 15(3):175-182. Disponível em: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870199X20110003](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870199X20110003)



[00007&lng=es.](#)

11. Mukhtar-Yola M, Mshelia L, Mairami AB, Otuneye AT, Yawe ET, Igoche P, et al. Aplasia cutis congenita: relato de dois casos do National Hospital Abuja, Nigéria e revisão da literatura. *Pan Afr Med J*. 2020[citado em 24 Jun. 2021]; 36:291. Disponível em: <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.291.24523>
12. Whalen M. Lesões múltiplas da aplasia cutis congenita do couro cabeludo: um estudo de caso. *Rede Neonatal*. 2020 [citado em 24 Jun. 2021];39 (2):83-91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317338/>
13. Yang MY, Ha DL, Kim HS, Ko HC, Kim BS, Kim MB. Aplasia cutis congenita na Coreia: experiência em um único centro e revisão da literature. *Pediatr Int*. 2020 [citado em 24 Jun. 2021]; 62 (7): 804-809. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.14192>
14. Park ES, Park JH, Shin HS, Nam SM. Aplicação clínica da matriz dérmica acelular no tratamento da aplasia cutis congenita no couro cabeludo. *J Craniofac Surg*. 2017 [citado em 24 Jun. 2021];28(8):788-9. Disponível em: <https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2017/11000/ClinicalApplicationofAcellularDermalMatrixin.112.aspx>
15. Gassenmaier M, Bösmüller H, Metzler G. Aplasia cutis congenita do couro cabeludo: características histopatológicas e correlação clínico-patológica em uma série de casos. *J Cutan Pathol* 2020 [citado em 24 Jun. 2021]; 47 (5): 439-445. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cup.13644>

# VENVANSE NO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

## VYVANCE IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Ícaro C. Werneque<sup>1</sup>, Katia Cristina Felipe<sup>2</sup>

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

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

### RESUMO

**Introdução:** Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é o termo que descreve condição neurobiológica que afeta entre 5 e 12% das crianças em todo o mundo. Intervenções médicas e psicológicas são geralmente eficazes na redução do comportamento perturbador em indivíduos com TDAH. O medicamento *Vyvanse* consiste em dimesilato de *lisdexanfetamina*, um estimulante do sistema nervoso central usado para tratar o TDAH e transtornos alimentares moderados a graves. **Objetivos:** Compreender benefícios e indicações do Vyvanse no TDAH. **Métodos:** Revisão de literatura através das bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs. Os critérios para inclusão foram trabalhos nacionais e internacionais em português, inglês e espanhol, de 2007 a 2020 com texto completo. **Resultados:** O mecanismo terapêutico preciso pelo qual a d-anfetamina alivia os sintomas de TDAH não é conhecido. Acredita-se que a inibição da recaptação e liberação de dopamina e norepinefrina e liberação dessas monoaminas no espaço extraneuronal esteja envolvida. Em última análise, o agente atua aumentando as concentrações sinápticas dos neurotransmissores noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal (PFC) e no estriado resulta em várias alterações comportamentais. **Conclusão:** O Vyvanse é um pró-fármaco estimulante que demonstrou consistentemente melhora nos sintomas de TDAH, aumentando a funcionalidade em crianças e adultos com TDAH. A longa duração, que dura até 14 horas após a ingestão, dá aos pacientes que tomam o medicamento, a vantagem de evitar doses suplementares de estimulantes de curta ação ao início da noite.

**Descritores:** venvanse, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, sistema nervoso central.

### ABSTRACT

**Introduction:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is the term that describes a neurobiological condition that affects between 5% and 12% of children worldwide. Medical and psychological interventions are generally effective in reducing disruptive

behavior in individuals with ADHD. The Vyvanse drug consists of lisdexamphetamine dimesylate, a central nervous system (CNS) stimulant used to treat ADHD and moderate to severe eating disorders. **Aims:** To understand benefits and indications of ADHD. **Methods:** Literature review using Scielo, PubMed and Lilacs databases. The inclusion criteria were national and international works in Portuguese, English and Spanish, from 2007 to 2020 with full text. **Results:** The precise therapeutic mechanism by which d-amphetamine relieves ADHD symptoms is not known. It is believed that the inhibition of the reuptake and release of dopamine and norepinephrine and the release of these monoamines in the extraneuronal space is involved. Ultimately, the agent acts by increasing synaptic concentrations of the neurotransmitters norepinephrine and dopamine in the prefrontal cortex (PFC) and in the striatum, resulting in several behavioral changes. **Conclusion:** Vyvanse is a stimulant prodrug that has consistently been shown to improve ADHD symptoms, increasing functionality in children and adults with ADHD. The long duration, which lasts up to 14 hours after ingestion, gives patients taking the drug the advantage of avoiding supplemental doses of short-acting stimulants in the early evening.

**Keywords:** *venvanse, attention deficit hyperactivity disorder, central nervous system.*

## INTRODUÇÃO

Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é o termo usado para descrever uma condição neurobiológica que afeta entre 5 e 12 por cento das crianças em todo o mundo, com níveis prejudiciais de comportamento desatento ou hiperativo/impulsivo. Um diagnóstico é baseado em sintomas comportamentais inadequados do desenvolvimento que começam na idade pré-escolar e tendem a persistir durante a infância, adolescência e idade adulta<sup>1</sup>.

Estes sintomas incluem desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade. O TDAH é visto como um distúrbio comportamental, mas em muitos casos podem ocorrer dificuldades de aprendizagem, correndo alto risco de fracasso ou insucesso acadêmico, apesar de terem habilidades intelectuais médias ou acima da média<sup>2</sup>. O TDAH está associado a diferenças estruturais e funcionais sutis, mas importantes, no cérebro, especificamente nas regiões que suportam processos psicológicos críticos. Esses processos incluem funções executivas, memória, aprendizagem e velocidade de processamento de informações. Pesquisas cognitivas mostram que indivíduos com TDAH processam informações mais lentamente do que seus pares e têm dificuldade

com funções executivas, especialmente a memória de trabalho<sup>1</sup>.

Intervenções médicas e psicológicas são geralmente eficazes na redução do comportamento perturbador em indivíduos com TDAH. Estes incluem: medicamento, treinamento dos pais em gestão de comportamento, treinamento comportamental em sala de aula e treinamento de habilidades sociais e abordagens multimodais. A medicação pode melhorar a velocidade de processamento e alguns aspectos da função executiva em crianças com TDAH<sup>3</sup>.

Nesse contexto, o medicamento *Vyvanse*, que consiste em dimesilato de *lisdexanfetamina*, é um estimulante do sistema nervoso central (SNC) usado para tratar o TDAH e transtornos alimentares moderados a graves. A lisdexanfetamina (L-lisina-d-anfetamina) é uma pró-droga do psicoestimulante d-anfetamina. É emparelhado com o aminoácido essencial *L-lisina*. O dimesilato de lisdexanfetamina aumenta a capacidade de atenção e diminui a inquietação em crianças e adultos que são hiperativos, não conseguem se concentrar por longos períodos ou são facilmente distraídos ou impulsivos<sup>4</sup>.

Como estimulante do sistema nervoso central, a lisdexanfetamina é utilizada como terapia adjuvante no tratamento do TDAH. Como uma pró-droga, a lisdexanfetamina foi especificamente projetada como um produto resistente ao abuso. O mecanismo pelo qual isso ocorre é através da liberação retardada após a ingestão (ao contrário de algumas outras drogas psicoestimulantes, que podem ser utilizadas de forma abusiva). Após a administração oral e absorção, a hidrólise enzimática após o contato com os glóbulos vermelhos metaboliza a lisdexanfetamina em L-lisina, um aminoácido essencial de ocorrência natural e *d-anfetamina* ativa, responsável pelos efeitos farmacológicos do medicamento. O pH gastrointestinal não afeta essa conversão, e a adição da L-lisina retarda a quantidade de d-anfetamina disponível na circulação e no sistema nervoso central<sup>5</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Compreender o uso terapêutico do *Vyvanse*, seus benefícios e indicações e no tratamento de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

### **Objetivos secundários**

Descrever os benefícios e riscos do *Vyvanse para TDAH*;

Apontar o mecanismo de ação do *Vyvanse*;

Ressaltar as possíveis indicações e contraindicações do *Vyvanse para TDAH*.

## MÉTODOS

Revisão de literatura narrativa de abordagem qualitativa, com pesquisa exploratória-descritiva, através das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); e National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed), usando os descritores “*Vyvanse*” “Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade” “lisdexanfetamina”.

Os critérios de inclusão foram: Trabalhos nacionais e internacionais em português, inglês e espanhol, de 2007 a 2020 com texto completo e disponível nas versões gratuitas e pagas.

Os critérios de exclusão foram: trabalhos que estavam fora dos critérios de inclusão, que estivessem incompletos ou indisponíveis no momento da seleção.

No PubMed foram encontrados 19 artigos; no Scielo 3 e no Lilacs 7. Foi excluído 1 artigo duplicado. Foi feita a leitura na íntegra de 18 artigos. Desses, 2 foram excluídos por não terem relevância para esse estudo. Sendo, portanto, selecionados 16 fontes bibliográficas, sendo 13 usadas na discussão.

## RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 13 estudos foram incluídos na análise dos resultados desta revisão narrativa no quadro sinóptico que segue.

**Tabela 1.** Descrição do título, metodologia e resultados encontrados.

AUTOR	ANO	TÍTULO	RELEVÂNCIA
Silva <i>et al.</i>	2020	Farmacoterapia do Transtorno do Déficit de Atenção	Revisão de literatura sobre a farmacoterapia utilizada no tratamento do TDAH
Okamura <i>et al.</i>	2019	Análise comportamental e neuroquímica de ratos tratados com doses repetidas de lisdexanfetamina na infância e periadolescência	Estudo multicêntrico avaliando os efeitos do venvanse em ratos. Os achados do estudo apontaram que a administração de venvanse em animais saudáveis, pode trazer danos cognitivos e bioquímicos, principalmente se for realizada por longos períodos e com altas doses.

AUTOR	ANO	TÍTULO	RELEVÂNCIA
Santana e Signor	2016	TDAH e medicalização: Implicações neurolinguísticas e educacionais do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade.	Revisão completa sobre o TDAH e os medicamentos utilizados para o seu tratamento, além disso, o livro expõe relatos de casos importantes sobre a história de pacientes com o transtorno.
Pei <i>et al.</i>	2016	Trace Amines and the Trace Amine-Associated Receptor 1: Pharmacology, Neurochemistry, and Clinical Implications	Revisão destacando os desenvolvimentos recentes no estudo de TAs e TAAR1, sua neuroquímica e farmacologia intrincadas e sua relevância para doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas.
Ermer <i>et al.</i>	2015	Lisdexamfetamine Dimesylate Effects on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates in Healthy Adults in an Open-Label, Randomized, Crossover Study	Estudo aberto, randomizado avaliando os efeitos do dimesilato de lisdexanfetamina (venvansé) na atividade da enzima citocromo P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 e CYP3A).
Coghill <i>et al.</i>	2013	European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Estudo randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, com dose otimizada e controlado por placebo avaliando a eficácia e segurança de uma dose otimizada de venvansé uma vez ao dia em crianças e adolescentes com TDAH pelo menos moderadamente sintomático.
Ermer <i>et al.</i>	2013	An Open-Label Investigation of the Pharmacokinetic Profiles of Lisdexamfetamine Dimesylate and Venlafaxine Extended-Release, Administered Alone and in Combination, in Healthy Adults	Investigação cruzada avaliando a farmacocinética e a segurança do venvansé e da venlafaxina de liberação prolongada (VXR), isoladamente ou combinados.
Ermer <i>et al.</i>	2011	Intranasal versus Oral Administration of Lisdexamfetamine Dimesylate	Estudo cruzado, randomizado demonstrando que a administração IN de dimesilato de lisdexanfetamina resultou em concentrações plasmáticas de d- anfetamina e exposição sistêmica à d- anfetamina comparáveis às observadas com a administração PO.
Findling <i>et al.</i>	2008	Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Estudo multicêntrico avaliando a eficácia e segurança a longo prazo do dimesilato de lisdexanfetamina em crianças em idade escolar

AUTOR	ANO	TÍTULO	RELEVÂNCIA
Adler <i>et al.</i>	2008	Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.	Estudo multicêntrico avaliando a eficácia e segurança de 30, 50 e 70 mg/dia de dimesilato de lisdexanfetamina em comparação com placebo em adultos com TDAH.
Krishnan e Stark	2008	Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers	Estudo aberto de fase 1 descrevendo a farmacocinética em estado estacionário do <i>Vyvanse</i> .
Biederman <i>et al.</i>	2007	Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de dose forçada e de grupos paralelos que avaliou a eficácia e tolerabilidade do <i>Vyvanse</i> em crianças em idade escolar com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)
Biederman <i>et al.</i>	2007	Lisdexamfetamine Dimesylate and Mixed Amphetamine Salts Extended-Release in Children with ADHD: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Analog Classroom Study	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado controlado com placebo e ativo comparou a eficácia e a segurança da lisdexanfetamina ( <i>Vyvanse</i> : 30, 50 ou 70 mg) com placebo, com sais de anfetamina mistos de liberação prolongada (MAS XR: 10, 20 ou 30 mg), em 52 crianças de 6 a 12 anos com TDAH

## DISCUSSÃO

### Mecanismos De Ação Do Uso Terapêutico Do *Vyvanse*

Na sociedade atual, cerca de 6% das crianças recebem medicamentos para o TDAH. Conseqüentemente, vemos que as populações mais velhas também estão experimentando um aumento no uso. Como o número de pessoas que recebem medicamentos para o TDAH está se expandindo, é importante compreender como esses medicamentos afetam o corpo. Os medicamentos para o TDAH podem ser divididos em dois tipos: estimulantes e não estimulantes. Os medicamentos estimulantes inibem a recaptação de neurotransmissores específicos, particularmente dopamina e norepinefrina. Ao aumentar os níveis desses neurotransmissores no cérebro, os medicamentos estimulantes melhoram temporariamente o foco e outras funções cognitivas. Os medicamentos estimulantes são normalmente a primeira opção no tratamento de TDAH. Os não estimulantes são comumente prescritos aos pacientes quando os estimulantes são ineficazes ou apresentam efeitos colaterais negativos.<sup>4</sup>



A forma ativa dessa droga bloqueia a recaptação de norepinefrina e dopamina no neurônio pré-sináptico e aumenta a liberação dessas monoaminas no espaço extraneuronal. Sendo assim, destaca-se que o metabólito terapeuticamente ativo do Vyvanse é a d-anfetamina. Embora o mecanismo terapêutico preciso pelo qual a d-anfetamina alivia os sintomas de TDAH não seja conhecido, acredita-se que a inibição da recaptação e liberação de dopamina e norepinefrina e liberação dessas monoaminas no espaço extraneuronal esteja envolvida. Descobriu-se recentemente que as anfetaminas têm como alvo o receptor 1 associado à amina (TAAR1), que foi descoberto recentemente. Isso pode explicar alguns de seus efeitos no espaço extraneuronal. Em última análise, a capacidade desse agente de aumentar as concentrações sinápticas dos neurotransmissores catecolaminas noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal (PFC) e no estriado resulta em várias alterações comportamentais<sup>4</sup>.

O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco solúvel em água do único isômero - d-anfetamina e L-lisina - que permanece farmacologicamente inativo até sofrer hidrólise enzimática predominantemente por glóbulos vermelhos, convertendo a molécula farmacologicamente inativa na fração do fármaco ativo, d-anfetamina. Hidrólise substancial ocorre mesmo em baixos níveis de hematócrito, e um estudo in vitro observou que a biotransformação não é afetada na patologia falciforme. Após a administração, a conversão do Vyvanse em d-anfetamina ocorre em aproximadamente 1,5 horas, com duração de 1,5 a 13 horas em crianças e de 2 a 14 horas em adultos. A porção ativa atravessa a barreira hematoencefálica e aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica, exercendo assim seus efeitos terapêuticos<sup>5</sup>.

A liberação em longo prazo do fármaco resulta em ação homogênea, permitindo efeito semelhante observado 90 minutos a 14 horas após a administração. Os alimentos não afetam a área observada sob a curva ou a concentração plasmática máxima, mas prolongam o tempo para atingir a concentração plasmática máxima em aproximadamente 1 hora. Os níveis de d-anfetamina são proporcionais à dose de Vyvanse, exibindo baixa variabilidade interindividual. A saturação é improvável de ocorrer em doses terapêuticas devido ao seu processo enzimático de alta capacidade; no entanto, em doses maiores que 130 a 150 mg, a saturação da hidrólise enzimática pode ser observada resultando em níveis diminuídos e sugerindo potencial reduzido de toxicidade em uma sobredosagem<sup>6</sup>.

O dimesilato de lisdexanfetamina não é afetado por variações na absorção

relacionadas a mudanças nos tempos normais de trânsito gastrointestinal ou variações no pH gástrico. No entanto, drogas ácidas podem diminuir os níveis de d-anfetamina; da mesma forma, medicamentos básicos (por exemplo, bicarbonato de sódio) podem aumentar os níveis de d-anfetamina. O dimesilato de lisdexanfetamina não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 e é improvável que esteja envolvido em interações medicamentosas envolvendo enzimas CYP ou glicoproteína-P; no entanto, é contraindicado durante ou dentro de 2 semanas após a administração de inibidores da monoamina oxidase. O Vyvanse é eliminado por via renal e não é dialisável, e reduções de dose são recomendadas em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal<sup>7</sup>.

A dosagem ideal de Vyvanse varia de acordo com o paciente. As cápsulas estão disponíveis em dosagens de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg e 70 mg. Os comprimidos para mastigar Vyvanse estão disponíveis em dosagens de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg e 60 mg. A formulação de liberação controlada foi projetada para manter um nível estável de medicamento no corpo ao longo do dia. A dose máxima normalmente é de 70 mg por dia<sup>8</sup>.

### **Testes Clínicos Do Vyvanse/ Lisdexanfetamina**

A aprovação do Vyvanse para crianças com TDAH foi baseada nos resultados de três ensaios clínicos controlados e um ensaio aberto<sup>9,10,11</sup>. A indicação para TDAH em adultos foi apoiada por dados de um grande estudo duplo-cego, controlado por placebo, de Adler et al.<sup>12</sup>.

Para os estudos,<sup>9,10,11</sup> os *critérios de inclusão* foi o diagnóstico do subtipo de TDAH combinado ou predominantemente hiperativo-impulsivo, e os adultos tiveram que cumprir seis dos nove *critérios* do subtipo *DSM-IV-TR*. Os critérios gerais de inclusão primária incluíram uma história de tratamento com um regime estável de medicação estimulante e a capacidade de funcionar em um nível intelectual apropriado para a idade.

No estudo de Biederman et al.<sup>9</sup> o Vyvanse de 30, 50 ou 70 mg e sais mistos de um produto anfetamínico de entidade única (MAS-XR) de 10, 20 ou 30 mg melhoraram significativamente as medidas de eficácia em todas as três escalas em comparação com o placebo. Nenhuma anormalidade significativa foi observada na pressão arterial diastólica (PA), pulso, frequência cardíaca. Os eventos adversos que ocorrem em 2% dos pacientes ou mais durante o período de tratamento duplo-cego foram insônia, diminuição do apetite e anorexia com Vyvanse e diminuição

do apetite, dor abdominal e abdominal superior, vômitos e insônia com MAS-XR. Das 52 crianças inscritas, 50 completaram o estudo. Dois pacientes descontinuaram o estudo durante a primeira semana de tratamento duplo-cego enquanto recebiam placebo. Um sujeito interrompeu a terapia por causa de gastroenterite e um participante perdeu o acompanhamento.

A eficácia do *Vyvanse* foi avaliada em um grande, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, titulação de dose forçada, estudo de grupo paralelo em 290 crianças de 6 a 12 anos de idade com TDAH. Doses orais de 30, 50 ou 70 mg/dia foram administradas com titulação de dose forçada ou placebo uma vez ao dia pela manhã por quatro semanas. No final do estudo, os efeitos do tratamento com *Vyvanse*, com base no ADHD – RS-IV, foram 1,21, 1,34 e 1,60 para *Vyvanse* 30, 50 e 70 mg, respectivamente. Além disso, melhorias significativas desde o início do estudo foram observadas na escala validada de Conners 'Parent Rating Scale (CPRS-R) ao longo do dia e até as 18h. Em comparação com o placebo, os escores CGI também melhoraram significativamente desde o início com todas as doses de *Vyvanse* no ponto final do tratamento <sup>10</sup>.

Mais de 95% de todos os eventos adversos foram classificados como de intensidade leve a moderada. A maioria desses eventos começou na primeira semana de tratamento e o início de novos eventos diminuiu durante o período de estudo de quatro semanas. Os mais comuns, ocorrerão em mais de 5% dos pacientes com tratamento ativo, foram diminuição do apetite e peso, insônia, dor abdominal superior, dor de cabeça, irritabilidade, vômitos e náuseas. Nenhuma alteração significativa nos parâmetros eletrocardiográficos médios foram observadas. Um aumento significativo na frequência cardíaca foi observado nos grupos *Vyvanse*, em comparação com o grupo placebo; o maior aumento ajustado por placebo foi de quatro a cinco batimentos por minuto (bpm), observado no grupo de *Vyvanse* 70 mg no ponto final do estudo. Nenhuma diferença significativa na frequência cardíaca foi encontrada em cada uma das quatro semanas de tratamento <sup>10</sup>.

A terapia com estimulantes para TDAH, o *Vyvanse* demonstrou ter um tamanho de efeito maior do que o relatado anteriormente para outros estimulantes de ação prolongada, incluindo, MAS-XR <sup>9,10</sup>.

A tolerabilidade a longo prazo e a eficácia do *Vyvanse* foram confirmadas em um estudo aberto, de 12 meses, de braço único com 272 crianças de 6 a 12 anos de idade com diagnóstico de TDAH *pelo DSM-IV*. A dose inicial de *Vyvanse* foi de 30 mg/dia. As crianças continuaram com esta dose, ou a dose foi aumentada para 50 ou 70 mg/dia ao

longo de um período de quatro semanas, conforme necessário. Os escores totais de TDAH melhoraram significativamente (acima de 60%,  $P < 0,0001$ ) em comparação com a linha de base ao longo do período de tratamento de 12 meses. A melhora em relação ao escore total basal de TDAH foi significativa na primeira consulta de terapia na semana 1 e foi mantida durante todo o período de tratamento de 12 meses. Os eventos adversos foram classificados de intensidade geralmente leve a moderada e foram consistentes com aqueles observados em estudos de curto prazo<sup>11</sup>.

Eventos adversos emergentes do tratamento que ocorrem em 5% ou mais dos indivíduos, normalmente nas primeiras quatro semanas de terapia, incluíram diminuição do apetite, dor de cabeça, perda de peso, insônia, dor abdominal superior, infecção do trato respiratório superior, irritabilidade, nasofaringite, vômito, tosse e influenza. A insônia e o vômito ocorreram com mais frequência naqueles que receberam doses mais altas de *Vyvanse*. Cinco eventos adversos graves foram relatados em quatro pacientes, mas nenhum foi considerado relacionado à medicação do estudo. Nenhuma morte foi relatada. No geral, 25 de 272 pacientes (9%) descontinuaram o medicamento do estudo por causa de eventos adversos; agressão, irritabilidade e diminuição do apetite foram as razões mais relatadas<sup>11</sup>.

A eficácia e segurança do *Vyvanse* em adultos foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, de quatro semanas com aumento da dose forçada em 420 adultos de 18 a 55 anos de idade. Os pacientes receberam *Vyvanse* 30, 50 ou 70 mg/dia ou placebo por quatro semanas. No final do estudo, as mudanças nas pontuações de TDAH foram significativamente maiores para cada dose de *Vyvanse* do que para o placebo. Em relação ao placebo, significativamente mais indivíduos em cada grupo de *Vyvanse* tiveram uma redução de 30% ou mais nas pontuações totais de TDAH começando na semana 1 e a cada semana subsequente<sup>12</sup>.

Entre os adultos nos grupos de *Vyvanse*, os eventos adversos com incidência superior a 5% e duas vezes maior que os placebos incluíram diminuição do apetite, anorexia, boca seca, insônia, náusea, diarreia, sentimentos de nervosismo e ansiedade. A maioria dos eventos adversos ocorreu durante a primeira semana de tratamento, quando todos os pacientes designados aleatoriamente para o tratamento ativo estavam recebendo 30 mg de *Vyvanse*. As taxas de descontinuação da terapia atribuíveis a eventos adversos entre adultos foram baixas (6% com *Vyvanse* e 2% com placebo). Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorrendo isoladamente ou em

combinação em mais de um sujeito e levando à descontinuação foram insônia em oito pacientes, taquicardia em três, irritabilidade em dois, cefaleia em dois, aumento da pressão arterial em quatro, ansiedade em dois e dispneia em três<sup>12</sup>.

Em um estudo de múltiplas doses uma vez ao dia de *Vyvanse* 70 mg em adultos saudáveis, Krishnan e Stark<sup>13</sup> observaram que as concentrações plasmáticas de d- anfetamina em estado estacionário foram atingidas no quinto dia. No estado estacionário, as concentrações plasmáticas de d- anfetamina pré-dose foram de aproximadamente 20 ng/mL, e a C max após cada dose diária foi de aproximadamente 90 ng mL, moderadamente maior do que após uma dose única de 70 mg em adultos. Os valores para d- anfetamina foram semelhantes após uma dose única de *Vyvanse*, independentemente de o estado estacionário ter sido previamente atingido. Esses resultados sugerem que a exposição à d- anfetamina atinge níveis terapêuticos após uma única dose de *Vyvanse* e que as concentrações sistêmicas de d- anfetamina não aumentam marcadamente com várias dosagens uma vez ao dia.

#### **Efeito Da Via De Administração De *Vyvanse* Ou Liberação Imediata De D- Anfetamina Na Farmacocinética Plasmática De D- Anfetamina**

O abuso de estimulantes muitas vezes envolve a administração intranasal ou intravenosa para encurtar estimulante no plasma sanguíneo T max e aumentar a C max, aumentando assim o potencial euforizante. A farmacocinética do *Vyvanse* intravenoso em comparação com a d- anfetamina intravenosa foi avaliada em um estudo cruzado de dose única em adultos com histórico de abuso de estimulantes. O T max médio (DP) da d- anfetamina foi menor e a C max maior após IV d- anfetamina intravenosa do que após uma dose equivalente de *Vyvanse* intravenoso. Esta abordagem mais gradual para um pico mais baixo de concentração plasmática de d- anfetamina para *Vyvanse* em comparação com d- anfetamina resultou presumivelmente da taxa de hidrólise limitada do pró-fármaco no sangue. O impacto da via de administração foi explorado em um estudo cruzado de dose única em adultos saudáveis, que não encontrou nenhuma diferença na farmacocinética da d- anfetamina após a administração oral e intranasal de *Vyvanse* 50 mg <sup>14</sup>.

Os efeitos sobre o metabolismo do *Vyvanse* de eritrócitos moderadamente comprometidos e baixo hematócrito foram investigados in vitro. A taxa de hidrólise do *Vyvanse* foi semelhante no sangue de doadores com ou sem doença falciforme. Além disso, a taxa de hidrólise do *Vyvanse* era dependente do hematócrito, mas uma produção

substancial de d- anfetamina ainda foi observada em 10% do hematócrito normal. Esses resultados sugerem que a biotransformação de *Vyvanse* não é afetada por variações clinicamente relevantes na viabilidade e níveis eritrocitários <sup>14</sup>.

### **Potencial Para Interações Medicamentosas**

As evidências *in vitro* indicam que o próprio *Vyvanse* não interage com as principais isoformas do citocromo P450 (CYP) comumente inibidas ou induzidas por drogas terapêuticas, e não inibe ou age como um substrato para a glicoproteína P humana. Outros estudos *in vitro* sugerem que a anfetamina inibe fracamente CYP2D6 e 2A6, e que seus metabólitos inibem fracamente CYP2D6, 1A2 e 3A4<sup>13</sup>.

Em um estudo *in vivo* projetado para investigar se o *Vyvanse* afeta a atividade das isoformas do CYP, os seguintes medicamentos foram administrados a indivíduos saudáveis na forma de um coquetel de Cooperstown com ou sem LDX: cafeína (um substrato do CYP1A2), dextrometorfano (um substrato do CYP2D6), midazolam (um substrato do CYP3A) e omezaprol (o inibidor da bomba de prótons descrito na seção 'fatores gastrointestinais' e um substrato do CYP2C19). Os perfis farmacocinéticos da d- anfetamina e LDX foram semelhantes aos observados em outros estudos. Além disso, o *Vyvanse* não teve efeito sobre a atividade de CYP1A2, 2D6 ou 3A, conforme determinado pela C max e AUC 0 – ∞ de seus respectivos substratos. Para o omeprazol foi observada uma pequena diminuição na C max, possivelmente indicando que o *Vyvanse* pode ter um efeito na atividade do CYP2C19 ou na absorção do omeprazol <sup>15</sup>.

*In vivo*, a co-administração de *Vyvanse* com guanfacina de liberação prolongada, um agonista  $\alpha$  2 -adrenorreceptor em combinação com psicoestimulantes (e é um substrato do CYP3A4) não levou a nenhuma diferença clinicamente significativa nos perfis farmacocinéticos da d- anfetamina ou guanfacina. Quando o *Vyvanse* foi coadministrado com venlafaxina, um inibidor da recaptção da serotonina-noradrenalina que é predominantemente metabolizado pelo CYP2D6, não houve alteração na farmacocinética da d- anfetamina. Embora uma pequena diminuição na exposição ao O-desmetilvenlafaxina (o metabólito ativo da venlafaxina) foi observada, a exposição total à venlafaxina mais O- desmetilvenlafaxina não foi afetada <sup>16</sup>.

### **CONCLUSÃO**

O *Vyvanse* é um pró-fármaco estimulante que demonstrou consistentemente melhora nos sintomas de TDAH, aumentando a funcionalidade em crianças e adultos com TDAH. Esse tem sua eficácia aumentada quando associado a um treinamento dos



pais em gestão de comportamento, um acompanhamento especializado em sala de aula, concomitantemente a uma abordagem multimodal. A longa duração, aproximadamente 14 horas após a ingestão, propicia aos pacientes que fazem o uso do medicamento, a vantagem de evitar doses suplementares de estimulantes de curta ação à tarde ou no início da noite.

Os efeitos adversos comumente relatados incluem diminuição do apetite, boca seca, insônia, enjoo, vômito, que normalmente ocorrem na primeira semana de tratamento, melhorando nas seguintes. Devido ao aumento da neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica, podem ocorrer efeitos simpatomiméticos, incluindo aumentos na pressão sanguínea e no pulso, as alterações nos sinais vitais são geralmente pequenas, e as alterações no ECG não são clinicamente relevantes. No entanto, o medicamento sinaliza que o uso indevido de anfetaminas pode causar morte súbita e eventos adversos cardiovasculares graves, e cautela é indicada no tratamento de pacientes com hipertensão preexistente, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza P, Souza G. Aspectos sobre crianças com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (tdah). Revista da universidade vale do rio verde. 2016;14(1):570-578.
2. Taborda R, Silva F. O transtorno do déficit de atenção com hiperatividade- tdah em sala de aula. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. 2021;7(4):590-603.
3. Zampiroli I, Ferreira T, Gonçalves J, Bernardo B, Mendes R. Abordagem clínica e terapêutica do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (tdah): revisão bibliográfica. UNIFACIG. 2020;5(4):1-6.
4. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. European Neuropsychopharmacology. 2013;23(10):1208-1218.
5. Okamura A. Análise comportamental e neuroquímica de ratos tratados com doses repetidas de lisdexanfetamina na infância e periadolescência. Uni Fed do Ceará; 2019;19(3):801-812.
6. Pei Y, Asif-Malik A, Canales J. Trace Amines and the Trace Amine-Associated Receptor 1: Pharmacology, Neurochemistry, and Clinical Implications. Frontiers in Neuroscience. 2016;3(2):411-418.
7. Santana A, Signor R. TDAH e medicalização: Implicações neurolinguísticas e educacionais do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. São Paulo: Plexus; 2016;23(4):199-202.



8. Silva L. Farmacoterapia do Transtorno do Déficit de Atenção. Univ Fed de San Cat. 2020;1(2):102-113.
9. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough J, Findling R. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2007;29(3):450-463.
10. Biederman J, Boellner S, Childress A, Lopez F, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine Dimesylate and Mixed Amphetamine Salts Extended-Release in Children with ADHD: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Analog Classroom Study. *Biological Psychiatry*. 2007;62(9):970-976.
11. Findling R, Childress A, Krishnan S, McGough J. Long-Term Effectiveness and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in School-Aged Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Spectrums*. 2008;13(7):614-620.
12. Adler L, Goodman D, Kollins S, Weisler R, Krishnan S, Zhang Y et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(9):1364-1373.
13. Krishnan S, Stark JG. Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (1): 33–40.
14. Ermer JC, Dennis K, Haffey MB, Doll WJ, Sandefer EP, Buckwalter M, et al. Intranasal versus Oral Administration of Lisdexamfetamine Dimesylate. *Clin Drug Investig*. 2011; 31 (6): 357–70.
15. Ermer JC, Corcoran M, Martin P. Lisdexamfetamine Dimesylate Effects on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates in Healthy Adults in an Open-Label, Randomized, Crossover Study. *Drugs R D*. 2015; 15 (2): 175–85.
16. Ermer JC, Haffey MB, Richards C, Lasseter K., Roesch B, Purkayastha J, et al. An Open-Label Investigation of the Pharmacokinetic Profiles of Lisdexamfetamine Dimesylate and Venlafaxine Extended-Release, Administered Alone and in Combination, in Healthy Adults. *Clin Drug Investig*. 2013; 33 (4): 243–54.

# PACIENTE CIRÚRGICO NA PÓS-INFECÇÃO COVID-19

## ELECTIVE SURGERY WITH PERIOPERATIVE SARS-COV-2 INFECTION

*Alyssa A. Silva<sup>1</sup>; Carolina C. e Costa<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos  
[Almeida.alyssa@gmail.com](mailto:Almeida.alyssa@gmail.com);

<sup>2</sup>Professor Titular do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos  
[dracarolinacouto@gmail.com](mailto:dracarolinacouto@gmail.com)

### RESUMO

**Introdução:** Em 31 de dezembro de 2019, a China anunciou o surgimento de uma nova doença, semelhante à pneumonia, que causa uma síndrome respiratória aguda grave. O organismo causador, foi chamado de coronavírus 2 (SARS-Cov-2). O número de pacientes que necessitarão de cirurgia após uma infecção anterior de SARS-CoV-2 provavelmente aumentará rapidamente.<sup>3</sup> Com isso, diretrizes foram publicadas para o manejo de pacientes cirúrgicos durante a pandemia de SARS-CoV-2. **Objetivos:** Discutir as principais evidências sobre a mortalidade e complicações pulmonares em pacientes submetidos à cirurgia eletiva com infecção perioperatória pelo SARS-COV-2. **Métodos:** Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica da literatura existente através da busca de artigos indexados em diversas bases de dados bibliográficas: PubMed, Scielo e BVS. **Discussão:** O risco para o paciente deve incluir uma avaliação agregada do risco real de prosseguir e o risco real de atraso. **Conclusão:** os procedimentos cirúrgicos devem ser considerados não apenas com base nos riscos associados ao COVID, mas sim na assimilação de todas as informações médicas e logísticas disponíveis.

**DESCRITORES:** “COVID-19”; “SARS-COV-2”; “Elective Surgical”; “Postoperative complications”; “Preoperative Care”; “Time”.

### ABSTRACT

**Introduction:** On December 31, 2019, China announced the emergence of a new pneumonia-like disease that causes severe acute respiratory syndrome. The causative organism was called coronavirus 2 (SARS-Cov-2). The number of patients who will require surgery after a previous SARS-CoV-2 infection is likely to increase rapidly.<sup>3</sup> As a result, guidelines have been published for the management of surgical patients during the SARS-CoV-2 pandemic. **Aim:** To discuss the main evidence on mortality and pulmonary complications in patients undergoing elective surgery with perioperative SARS-COV-2 infection. **Methods:** This work is a bibliographic review of the existing

literature by searching articles indexed in several bibliographic databases: PubMed, Scielo and BVS. **Discussion:** The risk to the patient should include an aggregated assessment of the actual risk of proceeding and the actual risk of delay. **Conclusion:** surgical procedures should be considered not only based on the risks associated with COVID, but on the assimilation of all available medical and logistical information.

**KEYWORDS:** “COVID-19”; “SARS-COV-2”; “Elective Surgical”; “Postoperative complications”; “Preoperative Care”; “Time”.

## INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a China anunciou o surgimento de uma nova doença, semelhante à pneumonia, que causa uma síndrome respiratória aguda grave. O organismo causador, foi chamado de coronavírus 2 (SARS-Cov-2) e já infectou mais de 4,8 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsável por mais de 318.000 mortes<sup>1</sup> e se espalhou para a maioria dos países, com a OMS declarando uma pandemia de COVID-19 em 11 de março de 2020.<sup>2</sup> Com o surgimento da pandemia pelo COVID-19 os pacientes submetidos à cirurgia se tornaram um grupo vulnerável, com risco de exposição ao SARS-CoV-2 no hospital e suscetíveis a complicações pulmonares subsequentes, devido à liberação de citocinas pró-inflamatórias e resposta imunossupressora pela cirurgia e também pela ventilação mecânica no intra operatório e também no pós-operatório, em alguns casos. <sup>2</sup>

Com pelo menos 28 milhões de operações eletivas adiadas durante os primeiros três meses da pandemia de COVID-19, o número de pacientes que necessitarão de cirurgia após uma infecção anterior de SARS-CoV-2 provavelmente aumentará rapidamente.<sup>3</sup> Com isso, diretrizes foram publicadas para o manejo de pacientes cirúrgicos durante a pandemia de SARS-CoV-2, mas ainda baseiam-se apenas na opinião de especialistas.<sup>2</sup> Sendo que o impacto da síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) nas complicações pulmonares pós-operatórias e mortalidade precisa ser compreendido para permitir que cirurgiões e pacientes tomem decisões clínicas baseadas em evidências durante a pandemia,<sup>2</sup> já que complicações pulmonares pós-operatórias são responsáveis por uma proporção substancial do risco relacionado à cirurgia e anestesia, e são uma das principais causas de morbidade pós-operatória, mortalidade e permanência hospitalar mais longa<sup>3</sup>, além de que ocorrem em metade dos pacientes com infecção pré-operatória por SARS-CoV-2 estando também associadas a alta mortalidade.<sup>2</sup>

Operar pacientes com infecção perioperatória por SARS-CoV-2 ativa é agora conhecido por acarretar complicações pulmonares e taxas de mortalidade muito altas<sup>2</sup>, por isso informações urgentes são necessárias para orientar se o adiamento da cirurgia em pacientes com infecção prévia pelo vírus da COVID-19 leva a um benefício clínico e ao tempo ideal de espera.<sup>4</sup>

Embora a definição de cirurgia eletiva do Instituto de Qualidade de Anestesia seja "um procedimento cirúrgico, terapêutico ou diagnóstico que pode ser realizado a qualquer momento ou data entre o cirurgião e o paciente", esta definição não reflete as nuances que existem no agendamento de procedimentos operatórios atualmente. Ao trabalhar com cirurgiões no agendamento de casos, recomenda-se uma estreita colaboração entre cirurgiões, anesthesiologistas e administração hospitalar para equilibrar as necessidades individuais do paciente com as restrições de recursos do sistema.<sup>5</sup>

As precauções que devem ser tomadas em um paciente de cirurgia eletiva que foi exposto ao COVID-19 por meio de um membro da família positivo e / ou coabitante também deve ser levado em consideração para a prevenção de complicações pós-operatórias, já que o paciente pode desenvolver uma infecção nos próximos dias.<sup>5</sup>

As limitações que os estudos apresentam é algo que deve ser abordado, pois podem comprometer o atendimento ao paciente, já que os dados de resultados de pacientes com infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foram comparados com dados pré-pandêmicos. Essa comparação é ilógica, porque mudanças completas nos serviços significavam que apenas uma cirurgia muito urgente seria feita durante a pandemia.

Além disso, a apresentação ao hospital para tratamento provavelmente foi atrasada e, portanto, o estado clínico do paciente pode ter sido mais grave do que seria antes da pandemia. O teste positivo para SARS-CoV-2 pode possivelmente ser um fator de confusão para a associação entre resultados operatórios insatisfatórios e prestação de serviços de saúde abaixo do ideal como resultado da tensão dos serviços de saúde durante os picos pandêmicos. Assim, resultados piores são esperados, independentemente do status positivo do SARS-CoV-2, e essa limitação não é abordada de forma efetiva pelos estudos.<sup>6</sup>

## OBJETIVOS

**Primário:** Discutir as principais evidências sobre a mortalidade e complicações pulmonares em pacientes submetidos à cirurgia eletiva com infecção perioperatória pelo

SARS-COV-2.

**Secundário:** Com isso, avaliar o tempo e as condições necessárias que devem ser preconizadas para que esses pacientes tenham um pós-operatório seguro e livre de complicações.

## MÉTODOS

Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica da literatura existente através da busca de artigos indexados em diversas bases de dados bibliográficas: PubMed, Scielo, e BVS. Os descritores foram alcançados pelo Descritores em Ciência e Saúde (DeCS) e pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: “COVID-19”; “SARS-COV-2”; “Elective Surgical”; “Postoperative complications”; “Preoperative Care”; “Time”.

Os descritores acima foram procurados no site PubMed, utilizando-se do operador booleano “AND” e “OR”, foram selecionados 13 artigos científicos no total. Desses artigos 1 é estudo de coorte multicêntrico internacional, 3 estudos de coorte prospectivo e 9 revisões bibliográficas.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos com texto completo entre os anos 2020 a 2021 no idioma português, inglês e espanhol e relacionados a humanos. Os critérios de exclusão foram os artigos fora do período estabelecido, artigos que tinham algum conflito de interesse, e os artigos que não se encaixavam para a contemplação do objetivo proposto por este trabalho.

## DISCUSSÃO

O estudo COVIDSurg Collaborative identificou que complicações pulmonares pós-operatórias ocorrem em metade dos pacientes com infecção pré-operatória por SARS-CoV-2 e estão associadas a alta mortalidade. Isso tem implicações diretas para a prática clínica em todo o mundo. Os riscos aumentados associados à infecção por SARS-CoV-2 devem ser comparados aos riscos de atrasar a cirurgia em pacientes individuais; este estudo identificou homens, pessoas com 70 anos ou mais, aqueles com comorbidades (ASA graus 3–5), aqueles que passaram por cirurgia de câncer e aqueles que precisavam de cirurgia de emergência ou de grande porte como sendo os mais vulneráveis a resultados adversos.<sup>2</sup> Os resultados pós-operatórios em pacientes infectados com SARS-CoV-2 são substancialmente piores do que as taxas basais pré-pandêmicas de complicações pulmonares e mortalidade. A mortalidade geral em 30 dias

neste estudo foi de 23,8% e foi alta em todos os subgrupos de pacientes; as taxas de mortalidade por todas as causas foram de 18,9% em pacientes eletivos, 25,6% em pacientes de emergência, 16,3% em pacientes submetidos a pequenas cirurgias e 26,9% em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. Pacientes infectados com SARS-CoV-2 tiveram maior mortalidade do que até mesmo os subgrupos de maior risco do NELA do Reino Unido. O relatório da NELA de 2019 apresentou taxas de mortalidade em 30 dias de 16,9% em pacientes com alto risco pré-operatório de morte, 16,8% em pacientes com internação de cuidados intensivos inesperada e 23,4% em pacientes frágeis com mais de 70 anos.<sup>2</sup>

As taxas de mortalidade pós-operatória em pacientes infectados com SARS-CoV-2 com complicações pulmonares se aproximam das dos pacientes mais enfermos com COVID-19 adquirido na comunidade que são admitidos em terapia intensiva. Além das complicações pós cirúrgica é importante avaliar as consequências da própria infecção pelo vírus SARS-COV-2, o último estudo citado descreveu as características de adultos com doença coronavírus confirmada laboratorialmente em 2019 (covid-19) na cidade de Nova York. De 5.279 adultos, 2.741 requereram internação hospitalar; e 990 necessitaram de cuidados intensivos ou ventilação mecânica, tiveram alta para cuidados paliativos ou morreram. Um total de 94% dos pacientes internados no hospital recebeu alta com vida para cuidados paliativos ou morreram, fornecendo resultados finais robustos.<sup>1</sup>

A mortalidade em pacientes com SARS-CoV-2 foi principalmente naqueles que tiveram complicações pulmonares pós-operatórias, o que foi cerca de 50% dos pacientes. Essa taxa é muito mais alta do que a linha de base pré-pandêmica; no estudo multicêntrico, prospectivo e observacional POPULAR de 211 hospitais de 28 países europeus em 2014-15, a taxa de complicações pulmonares foi de 8%.

A SDRA teve a maior taxa de mortalidade das diferentes complicações (mortalidade 63,0%) e ocorreu com muito mais frequência (20%) do que o relatado no estudo pré-pandêmico African Surgical Outcomes Study (0,05%).<sup>2</sup> Mesmo considerando as diferenças na combinação de casos, a incidência e a mortalidade associadas a complicações pulmonares em pacientes infectados com SARS-CoV-2 são desproporcionalmente altas.<sup>2</sup> Os protocolos para testes laboratoriais e interpretação radiológica não foram padronizados nos centros participantes, o que seria uma limitação importante para esse estudo. O que significa que alguns pacientes infectados foram



excluídos do estudo com base em resultados de testes laboratoriais falsos negativos.<sup>2</sup>

O estudo COVIDSurg-Cancer foi um estudo de coorte prospectivo de pacientes submetidos à cirurgia eletiva curativa do câncer durante a pandemia de COVID-19 até 24 de maio de 2020. Foram comparados grupos de pacientes submetidos à cirurgia com esfregaço positivo para SARS-CoV-2 anterior que, não eram suspeitos de ter COVID-19 ativo no momento da cirurgia, com pacientes sem um teste de esfregaço positivo em uma proporção de 1: 4. O objetivo foi explorar associações de SARS-CoV-2 anterior com taxas de complicações pulmonares pós-operatórias e morte em grupos pareados.<sup>5</sup>

De 122 pacientes com esfregaço SARS-CoV-2 positivos anterior, 22,1% (n = 27) foram operados dentro de 2 semanas do diagnóstico, 49,2% (n = 60) entre 2 e 4 semanas, e 28,7% (n = 35) após 4 semanas. O número de pacientes infectados aumentou a cada mês do período de estudo. Os pacientes foram submetidos a cirurgia em 78 hospitais de 16 países, predominantemente na Itália (n = 44), Reino Unido (n = 28) e Espanha (n = 20). 112 pacientes com um esfregaço positivo prévio foram pareados com 448 pacientes sem esfregaço positivo. No modelo combinado de escore de propensão, a infecção anterior por SARS-CoV-2 foi associada a maiores chances de complicações pulmonares em comparação com nenhuma infecção (10,7% [12/122] versus 3,6% [16/448], razão de chances ajustada 3,84, intervalo de confiança de 95% 1,51-9,74, p = 0,004. Quando divididos por tempo do swab até cirurgia, as complicações pulmonares e a mortalidade foram menores pelo menos 4 semanas após a notificação de um teste de swab positivo. No entanto, 71,3% (87/122) dos pacientes foram operados dentro de 4 semanas da infecção por SARS-CoV-2 nesta série.<sup>5</sup>

Existem limitações significativas desses dados, incluindo risco de viés de seleção e um pequeno tamanho da amostra. Até esse momento, esses dados fornecem o primeiro sinal de que aqueles com um swab SARS-COV-2 positivo no pré-operatório devem ter sua cirurgia adiada por pelo menos 4 semanas após a notificação.<sup>5</sup>

O COVIDSurg Collaborative avaliou a mortalidade pós-operatória em 30 dias e as complicações pulmonares em 1128 pacientes com COVID-19. Isso incluiu 421 (37%) pacientes submetidos à cirurgia abdominal. Complicações pulmonares foram relatadas em 577 (51,2%) de 1128 pacientes, com uma alta taxa de mortalidade em 30 dias de 23,8% (219 de 577).

Esses resultados podem estar relacionados principalmente ao comprometimento da imunidade mediada por células associada à fase aguda de COVID-19 e à ausência



de uma terapia medicamentosa eficaz.<sup>6</sup>

Os resultados sugerem um prognóstico grave para pacientes submetidos à cirurgia durante a pandemia de COVID-19, em que quase um em cada quatro (23,8% [268 de 1128]) pacientes morrem em 30 dias, e cerca de metade (51,2% [577]) deles terão complicações pulmonares graves.<sup>7</sup> Os fatores associados a esses desfechos não foram modificáveis, exceto para a decisão de cirurgia eletiva. O COVIDSurg Collaborative relatou alta mortalidade pós-operatória (268 [ 23,8 %] de 1128 pacientes) e complicações pulmonares (577 [51,2%]) de pacientes em 235 hospitais em 24 países durante um período de 3 meses. Este estudo incluiu pacientes de países com alta e baixa prevalência de SARS-CoV-2 e taxas de letalidade, e será interessante saber se a mortalidade e as complicações pulmonares são semelhantes entre os países.<sup>7</sup>

Ao contrário da população em geral com COVID-19, este estudo incluiu um grande número de pacientes com alto risco de desenvolver complicações pulmonares e que foram submetidos a cirurgia de emergência (835 [74,0%] de 1128), estavam no grau 3-5 no Escala da American Society of Anesthesiologists (ASA), teve procedimentos gastrointestinais e gerais (373 [33 - 1%]), e teve cirurgia ortopédica (302 [26 - 8%]).<sup>7</sup>

Mesmo entre as cirurgias eletivas, o adiamento da cirurgia do câncer pode ter suas próprias consequências. Portanto, torna-se fundamental procurar fatores de risco modificáveis, como o tipo de anestésico.<sup>7</sup> Embora não comprovado em pessoas com COVID-19, a preferência por anestésico regional em vez de anestesia geral tem vantagens, como efeito mínimo no sistema respiratório, prevenção de disseminação de patógenos relacionados à intubação para o trato respiratório inferior, redução de complicações tromboembólicas e redução da resposta ao estresse cirúrgico.<sup>8</sup>

O uso de laparoscopia em pacientes com COVID-19 pode reduzir a morbidade, mortalidade e permanência hospitalar, com subsequente diminuição do risco de exposição ao vírus pelo paciente e equipe cirúrgica. Outra vantagem é que a laparoscopia está associada a menos imunossupressão pré-operatória em comparação com a cirurgia aberta, o que diminui a resposta inflamatória pós-operatória.<sup>6</sup>

Dado o uso de dispositivos de ultra filtração de baixo custo comercialmente disponíveis ou recentemente concebidos, a laparoscopia pode ser valiosa para melhorar os resultados pós-operatórios de pacientes com COVID-19 que requerem cirurgia abdominal, particularmente pacientes com 70 anos ou mais e aqueles com comorbidades. A laparoscopia também pode diminuir o risco de transmissão secundária

no hospital.<sup>6</sup>

Como em todo estudo, o COVIDSurg Collaborative também teve suas limitações. Os dados de resultados de pacientes com infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foram comparados com dados pré-pandêmicos. Essa comparação é ilógica porque mudanças completas nos serviços significavam que apenas uma cirurgia muito urgente seria feita durante a pandemia.<sup>9</sup>

Os critérios de inclusão consistiram em pacientes que tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada dentro de 7 dias antes da cirurgia e prosseguiram com a cirurgia, presumivelmente por causa de uma forte necessidade clínica. Desses pacientes, os que sofreram uma importante piora clínica dentro de 30 dias foram testados novamente. Já os indivíduos assintomáticos, infectados pelo SARS-CoV-2 (estimado em 50% dos casos) não seriam necessariamente testados. Portanto, há um alto risco de viés para resultados piores.<sup>9</sup>

Há uma heterogeneidade pronunciada na patologia da doença e nos desfechos dos pacientes (a mortalidade em 30 dias foi 0 [0%] de 268 pacientes para oftalmologia versus 15 [42,9%] pacientes para cirurgia torácica), tornando o título geral enganoso ao afirmar que 30- a mortalidade no dia foi de 23,8% (268 de 1128). O COVIDSurg Collaborative sugere que a cirurgia deve ser adiada para aqueles supostamente de alto risco, o que não é justificado e pode levar à negação de atendimento indevidamente. Esta proposta também não é generalizável para retomar a cirurgia eletiva em circunstâncias diferentes das do estudo - por exemplo, em testes pré-operatórios, durante o isolamento do paciente e em áreas clínicas mantidas livres de COVID-19. Uma discussão mais apropriada das limitações e aplicabilidade desses achados é garantida.<sup>9</sup>

Observa-se uma taxa preocupantemente alta de complicações pulmonares pós-operatórias e alta mortalidade em uma grande coorte de pacientes perioperatórios com síndrome respiratória aguda grave previamente sabida ou altamente suspeita de infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2).<sup>10</sup> Pacientes do sexo masculino com alto risco (ASA graus 3–5) e aqueles pacientes submetidos a uma emergência ou cirurgia de grande porte tiveram o pior desempenho em termos de mortalidade em 30 dias. A cirurgia de câncer também foi associada a mortalidade elevada, embora procedimentos não urgentes possam ter sido adiados durante o primeiro pico pandêmico de COVID-19, o que pode ter alterado a combinação de pacientes.<sup>10</sup>

Todos estão ansiosos para saber como ficará o mundo após a pandemia, e o COVID-19 terá se tornado parte da história médica de muitos pacientes. Alguns pacientes, especialmente aqueles com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), terão recebido cuidados intensivos e podem estar vivendo com consequências graves da COVID-19, exigindo reabilitação em longo prazo. Esses pacientes podem não estar mais infectados pelo SARS-CoV-2, mas suas vidas ainda serão afetadas pelo vírus. O impacto que esta pandemia terá no risco perioperatório e pós-operatório permanece desconhecido.<sup>10</sup>

Análises de longo prazo de SDRA relacionadas ao surto de síndrome respiratória aguda grave de coronavírus no início de 2000 e o surto de influenza A H1N1 em 2009, mostraram que os indivíduos com SDRA que viveram esses surtos tinham função pulmonar prejudicada, com pior espirometria, capacidade de difusão, desempenho funcional e aparência radiográfica em comparação com controles correspondentes.<sup>10</sup>

O COVIDSurg Collaborative mostra claramente que a cirurgia durante a infecção aguda por SARS-CoV-2 gera risco excessivo. No entanto, a questão de quando, ou se, esse risco normaliza novamente permanece obscura de acordo com esse estudo. Responder a esta pergunta será fundamental para o planejamento seguro de cirurgia eletiva e de emergência em indivíduos que tiveram infecção por SARS-CoV-2.<sup>10</sup>

É agora reconhecido que os pacientes com diagnóstico de COVID-19 têm um risco maior de tromboembolismo venoso em comparação com pacientes que não têm COVID-19 e que os marcadores de coagulação anormais observados em pacientes com COVID-19 estão associados a maior mortalidade.<sup>10</sup> Protocolos padrão usados para profilaxia de tromboembolismo venoso podem ser menos eficazes nesses pacientes. O COVIDSurg Collaborative encontrou taxas surpreendentemente baixas de embolia pulmonar 30 dias após a cirurgia (quatro [1,4 %] de 280 pacientes após cirurgia eletiva vs 18 [2,2 %] de 835 pacientes após cirurgia de emergência) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave de infecção por coronavírus 2. No entanto, nenhuma informação é fornecida sobre os protocolos de profilaxia de tromboembolismo venoso que devem ter sido usados para esses pacientes.<sup>11</sup>

Informações detalhadas sobre o regime perioperatório e pós-operatório usado (por exemplo, drogas, dosagem e duração) para profilaxia de tromboembolismo venoso forneceriam uma perspectiva valiosa sobre as baixas taxas de embolia pulmonar relatadas neste estudo.<sup>11</sup>

A cirurgia é o principal dano colateral da pandemia COVID-19. Durante as ondas iniciais, pelo menos 28 milhões de operações eletivas foram canceladas.<sup>12</sup>

Hytham Hamid, Harsha Shanthanna e Vishal Uppal, e Lewis Meecham e colegas levantam questões em torno da relevância dos subgrupos de pacientes. Hamid identifica que os benefícios da cirurgia minimamente invasiva precisam ser balanceados com os riscos teóricos da aerossolização do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave peritoneal 2 (SARS-CoV-2). Shanthanna e Uppal sugerem que, em nossos dados, as técnicas de anestesia regional podem estar associadas a um risco reduzido de complicações da cirurgia. No entanto, aconselhamos cautela na interpretação deste estudo não randomizado, no qual o tipo de procedimento e o risco operatório previsto podem ter influenciado a escolha da anestesia. Meecham e colegas sugerem que as taxas de tromboembolismo venoso eram baixas, embora a comparação com estudos históricos dependa da mistura de pacientes.<sup>12</sup>

Os estudos podem ter deixado passar alguns pacientes com infecção assintomática por SARS-CoV-2, porque o teste não era de rotina nas fases iniciais da pandemia, o que pode ter inflado a taxa de mortalidade. No entanto, as mortes após pequenas operações e em grupos de baixo risco são geralmente evitáveis. Vuthaluru e colegas destacam a necessidade de estratificação de risco precisa para planejar a entrega segura da cirurgia durante ondas pandêmicas futuras. Deve-se identificar os pacientes com menor risco de complicações pulmonares associadas ao COVID-19, nos quais a cirurgia não deve ser adiada.<sup>12</sup>

Quando os hospitais retomam a cirurgia de rotina, é provável que estejam em ambientes que permanecem expostos ao SARS-CoV-2. No futuro, a triagem pré-operatória de rotina para SARS-CoV-2 pode ser possível com testes rápidos que apresentam baixas taxas de falsos positivos, mas a infecção hospitalar permaneceria um desafio.<sup>2</sup> Estratégias são urgentemente necessárias para minimizar a transmissão intra-hospitalar de SARS-CoV-2 e mitigar o risco de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes infectados com SARS-CoV-2 cuja cirurgia não pode ser adiada.<sup>2</sup>

Não é possível definir a urgência médica de um caso apenas pelo fato de o caso estar em uma programação de cirurgia eletiva. Embora alguns casos possam ser adiados indefinidamente, a grande maioria dos casos realizados está associada a doença progressiva (como câncer, doença vascular e falência de órgãos) que continuará

a progredir em taxas variáveis específicas da doença. Como essas condições persistem e, em muitos casos, avançam na ausência de intervenção cirúrgica, é importante reconhecer que a decisão de cancelar ou realizar um procedimento cirúrgico deve ser tomada no contexto de inúmeras considerações, tanto médicas quanto logísticas. Na verdade, dada a incerteza quanto ao impacto do COVID-19 nos próximos meses, adiar alguns casos corre o risco de eles reaparecerem como emergências mais graves em um momento em que serão menos facilmente atendidos.<sup>12</sup> Em geral, todos os procedimentos não urgentes devem ser adiados até que o paciente atenda aos critérios de descontinuação do isolamento e entrou na fase de recuperação. Cirurgias eletivas deve ser realizada para pacientes que se recuperaram da infecção COVID-19 apenas quando o o anestesiológico e o cirurgião ou proceduralista concordam em proceder em conjunto.<sup>15</sup>

Hospitais e centros cirúrgicos devem considerar as necessidades médicas de seus pacientes e sua capacidade logística para atender a essas necessidades, em tempo real. A necessidade médica para um determinado procedimento deve ser estabelecida por um cirurgião com experiência direta na especialidade cirúrgica relevante para determinar quais riscos médicos incorrerão pelo atraso do caso e a conduta do caso deve ser determinada com base na fusão dessas avaliações usando o conhecimento contemporâneo da evolução das condições nacionais, locais e regionais, reconhecendo que a variação regional acentuada pode levar a diferenças significativas na tomada de decisão regional. O risco para o paciente deve incluir uma avaliação agregada do risco real de prosseguir e o risco real de atraso.<sup>12</sup>

Ao trabalhar com cirurgias no agendamento de casos, considere revisar a declaração do ACS que equilibra a necessidade do paciente ou o impacto de um procedimento cirúrgico com os recursos disponíveis.

Se o teste de um paciente for positivo para Sars-cov-2, os procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser adiados até que o paciente não esteja mais infectado e tenha demonstrado recuperação clínica do COVID-19. O momento da cirurgia eletiva após a recuperação do COVID-19 usa as categorias baseadas em sintomas e gravidade. Devemos levar em consideração tempo desde a data do diagnóstico da doença até a cirurgia. <sup>13</sup>

Ainda não existe um tempo definido que devemos esperar para operar pacientes pós a infecção pelo Sars-cov-2, porém a Sociedade Americana de Anestesiologia

publicou algumas orientações. Sendo elas, quatro semanas para um paciente assintomático ou a presença apenas de sintomas leves, não respiratórios. Seis semanas para um paciente sintomático (por exemplo, tosse, dispneia) que não necessitou de hospitalização. Oito a 10 semanas para um paciente sintomático diabético, imunocomprometido ou hospitalizado. Doze semanas para um paciente que foi internado em uma unidade de terapia intensiva devido à infecção por COVID-19.<sup>14</sup>

Com base em uma estratégia, não baseada em teste, do CDC os casos leves a moderado de COVID-19 devemos esperar pelo menos 24 horas desde a resolução da febre, sem o uso de medicamentos e melhora dos sintomas respiratórios. Deve-se esperar pelo menos 10 dias, uma vez que os sintomas apareceram primeiro.<sup>15</sup>

Para os casos graves de COVID-19 ou em pacientes imunocomprometidos, esperar pelo menos 10 dias, e até 20 dias desde o início dos sintomas e pelo menos 24 horas desde a resolução de febre, sem o uso de medicamentos e melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar). <sup>15</sup>

## CONCLUSÃO

Em geral, uma avaliação diária baseada em dados da análise de risco-benefício em mudança precisará influenciar a prestação de cuidados clínicos em um futuro previsível. Os planos para a triagem de casos devem evitar políticas gerais e, em vez disso, confiar em dados e opinião de especialistas de médicos e administradores qualificados, com um conhecimento granular específico do local das questões médicas e logísticas em jogo. Finalmente, embora COVID-19 seja um risco claro para todos, é apenas um dos muitos riscos concorrentes para pacientes que requerem cuidados cirúrgicos. Assim, os procedimentos cirúrgicos devem ser considerados não apenas com base nos riscos associados ao COVID, mas sim na assimilação de todas as informações médicas e logísticas disponíveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
2. Glasbey JC, Nepogodiev D, Simoes JFF, Omar O, Li E, Venn ML, et al. Elective cancer surgery in COVID-19-free surgical pathways during the SARS-CoV-2 pandemic: An international, multicenter, comparative cohort study. *J Clin Oncol*. 2021;39(1):66–78.



3. COVIDSurg Collaborative. Delaying surgery for patients with a previous SARS-CoV-2 infection: Delaying surgery for patients with a previous SARS-CoV-2 infection. *Br J Surg*. 2020;107(12):e601–2
4. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338–50.
5. Hamid HKS. Surgery during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10261):e73.Ramiro
6. Vuthaluru S, Koliyadan SV, Kanniwadi SS. Surgery during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10261):e78.
7. Shanthanna H, Uppal V. Surgery during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10261):e74.
8. Rodrigues J, Chan JK-K, Issa F. Surgery during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10261):e75.
9. Alderman J. Surgery during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10261):e76P
10. Meecham L, Al Shakarchi J, Rahman HP, Nyamekye IK. Surgery during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10261):e77.
11. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Ambulatorial com COVID-19 em uma Rede multiestadual de sistemas de saúde. In 2020. p. 993–998.
12. COVID-19: Guidance for triage of non-emergent surgical procedures [Internet]. Facs.org. [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/triage>
13. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547.
14. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
15. COVID-19 and Elective Surgery [Internet]. Asahq.org. [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.asahq.org/in-the-spotlight/coronavirus-covid-19-information/elective-surgery>



# O ESTRESSE E A INCIDÊNCIA DO DIABETES TIPO 2

## THE STRESS OF MODERN LIFE RELATED TO THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES

*Douglas F. Vasconcelos<sup>1</sup>; Flávio E. F. Morgado<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. dr.fabriciovasconcelos@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. flaviomorgado@unifeso.edu.br

### RESUMO

**Introdução:** A diabetes mellitus tipo 2(DM2) é uma pandemia que afeta, mais de 460 milhões de pessoas. Sua etiologia inclui fatores genéticos e de estilo de vida. O estresse tem se mostrado um importante fator de risco para o aumento da incidência de DM2.

**Objetivo:** compreender como o estresse emocional pode se relacionar com o surgimento de diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Pesquisa na PUBMED com os descritores type 2 diabetes e stress para artigos publicados nos últimos cinco anos que apresentassem os descritores no título, excluindo-se dos resultados artigos que apresentassem no títulos os descritores oxidative stress e reticulum. **Resultados:** Foram encontrados 185 artigos, e utilizou-se como critério de inclusão/exclusão, a leitura e análise de seus títulos e resumos, selecionando aqueles de maior relevância que abordavam o tema em questão dentro do viés proposto como objetivo. **Conclusão:** É evidente a relação existente entre o estresse psíquico crônico e o surgimento do diabetes, e que o estresse emocional crônico é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, depressão, e, indiretamente pode agravar o quadro de outras comorbidades prévias do paciente.

**Palavras chaves:** Diabetes tipo 2, Estresse, Estresse oxidativo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a pandemic that affects more than 460 million people. Its etiology includes genetic and lifestyle factors. Stress has been shown to be an important risk factor for the increased incidence of DM2. **Objective:** to understand how emotional stress can be related to the emergence of type 2 diabetes mellitus. **Methods:** Search in PUBMED with type 2 diabetes and stress descriptors for articles published in the last five years that presented the descriptors in the title, excluding from the results articles that presented the descriptors oxidative stress and reticulum in the titles. **Results:** A total of 185 articles were found, and the inclusion/exclusion criterion

was the reading and analysis of their titles and abstracts, selecting those of greatest relevance that addressed the topic in question within the proposed objective bias.

**Conclusion:** The relationship between chronic psychological stress and the onset of diabetes is evident, and that chronic emotional stress is a risk factor for the development of type 2 diabetes, cardiovascular disease, depression, and can indirectly aggravate the condition of other previous comorbidities of the patient.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Stress, Oxidative stress.

## INTRODUÇÃO

Quando confrontados com uma ameaça, tanto humanos como animais respondem rapidamente com a ativação simpática do sistema nervoso, o que causa uma hiperativação do eixo neuroendócrino que regula as glândulas suprarrenais, estimulando-as a secretarem mais catecolaminas e corticosteroides, principalmente adrenalina e cortisol respectivamente. Evolutivamente esse mecanismo representa uma garantia de sobrevivência, pois deixa o indivíduo mais alerta face a uma situação de risco iminente. Assim o estresse emocional pode ser explicado como um gatilho da psique humana que ativa mecanismos fisiológicos, com repercussões multisistêmicas, no corpo, face à circunstâncias do meio externo interpretadas como ameaça ou perigo iminente. Tal resposta é um mecanismo natural de auto preservação desencadeante da preparação para “Lutar ou Fugir” que permitiu a sobrevivência do homem desde a era das cavernas, onde haviam ameaças como predadores, até os dias atuais, onde não existem os predadores, mas agentes estressores que continuam existindo sob novos nomes, como contas, prazos, trabalho, relacionamentos pessoais, luto, etc.<sup>3</sup>

Atualmente, na maior parte das vezes, não há necessidade de “lutar ou fugir”, face a uma situação de estresse, predominando, nesse caso, os efeitos das alterações fisiológicas desencadeadas pela ativação desregulada, aguda ou crônica, do eixo neuroendócrino supracitado, face às projeções emocionais negativas em resposta aos fatores externos que são interpretados como sinal de perigo.<sup>1,3</sup>

A resposta fisiológica ao estresse psicológico (emocional) é adaptativa e projetada para mobilizar o organismo para ação e fortalecer os mecanismos imunológicos. Alostase é o termo usado para descrever este processo regulatório dinâmico.

## OBJETIVO

Compreender como o estresse emocional pode se relacionar com o surgimento do diabetes mellitus tipo 2.

## MÉTODOS

Pesquisa na PUBMED com os descritores type 2 diabetes e stress para artigos publicados nos últimos cinco anos que apresentassem os descritores no título, excluindo-se dos resultados artigos que apresentassem nos títulos os descritores oxidative stress e reticulum.

## RESULTADOS

Foram encontrados 185 artigos, e utilizou-se como critério de inclusão/exclusão, a leitura e análise de seus títulos e resumos, selecionando aqueles de maior relevância que abordavam o tema em questão dentro do viés proposto como objetivo.

A Tabela 1 abaixo exhibe o quadro sinóptico dos artigos selecionados indicando sua relevância para esta revisão.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Relevância</b>
Takahashi k, et. al.	2020	Association between psychological distress and stress-related symptoms and increased risk of type 2 diabetes in male individuals: an observation study	Estudo prospectivo que observou a relação entre estresse emocional, os sintomas relatados e o risco de desenvolvimento de DM2 em homens
Madhu SV, et. al.	2019	Chronic stress, sense of coherence and risk of type 2 diabetes mellitus	Relaciona o estresse crônico com o risco de DM2 pela aplicação de scores
Hackett RA, et. al.	2017	Type 2 diabetes mellitus and psychological stress – a modifiable risk factor	Aborda o estresse emocional como um fator de risco para DM2
Joseph JJ, et. al.	2017	Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression and type 2 diabetes mellitus	Relaciona a desregulação neuroendócrina do HHA com incidência de depressão e DM2

Scherrer JF, et. al.	2019	Posttraumatic stress disorder and incidence type 2 diabetes: is obesity to blame?	Sugere as colateralidades do tratamento psiquiátrico como o risco para obesidade e DM2
Fan R, et. al.	2016	Loss of the co-repressor GPS2 sensitizes macrophage activation upon metabolic stress induced by obesity and type 2 diabetes	Relaciona alterações epigenéticas, induzidas por estresse, nos receptores de macrófagos e o surgimento de obesidade e DM2
Deleskog A, et. al.	2019	Severity of depression, anxious distress and the risk of type 2 diabetes	Relaciona o risco de DM2 com quadros graves de depressão
Pah AM, et. al.	2019	The importance of DS-14 and HADS questionnaires in quantifying psychological stress in type 2 diabetes mellitus	Sugere a relação entre a quantificação do estresse com o risco de DM2
Detka J, et. al.	2013	Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes	Aborda a relação entre o eixo HHA, depressão e DM2
Sui H, et. al.	2016	Association between work-related stress and risk for type 2 diabetes	Aborda a questão do estresse laboral e o risco de DM2 ao longo da vida
Huth C, et. al.	2014	Job strain as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus	Relaciona estresse ao trabalho
Tabák AG, et. al.	2012	Prediabetes: a high-state for diabetes development	Aborda fatores de risk para DM2
Virtanen M	2014	Psychological distress and incidence of type 2 diabetes in high-risk and low-risk populations: the whitehall II cohort study	Estudo prospectivo relacionando estresse emocional em populações de alto e baixo risco
Brotman DJ	2007	The cardiovascular toll of stress	Aborda as colateralidades da desregulação simpática pelo estresse

McEwen BS	1998	Stress, adaptation and disease	Aborda a relação estresse e o surgimento de doenças

## DISCUSSÃO

Dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) mostram que a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma pandemia que já afeta mais de 460 milhões de pessoas ao redor do mundo e há uma prospecção de que nos próximos vinte anos esse número deve crescer em 50%. Mudanças ambientais e de estilo de vida, sedentarismo, obesidade, e o envelhecimento da população, geralmente são os possíveis elementos responsáveis pelo rápido aumento global na incidência e prevalência de DM2 desde a década de XX.

A etiologia do DM2 inclui fatores genéticos e de estilo de vida.<sup>2</sup> O estresse emocional tem se mostrado um importante fator de risco para o aceleração na incidência de DM2 em populações vulneráveis.<sup>1</sup>

Os processos de urbanização e globalização afetaram de forma negativa o estilo e a qualidade de vida dos cidadãos modernos, causando repercussões laborais, emocionais, psíquicas e, conseqüentemente, de saúde. Além de remodelar os padrões de alimentação e atividade física, esses processos aumentaram a incidência de estresse emocional, que deu espaço a uma emergente gama de doenças como jetlag social – distúrbio do sono ocasionado pela rotina da vida moderna, depressão, síndrome do pânico entre outros problemas relacionados com os distúrbios das emoções. Nesse contexto muito pesquisadores tem se percebido que o estresse emocional é um importante fator de risco associado a diabetes, hipertensão e problemas coronarianos, baseado em evidencias diretas de estudos que avaliaram a experiência do estresse no contexto do diabetes.<sup>2</sup>

A resposta neuroendócrina provocada pelo estresse emocional afeta diversos sistemas orgânicos e pode desencadear ou agravar outras afecções patológicas no paciente como a depressão e o DM2. Em contrapartida avaliar e quantificar os fatores estressores em relação a cada pessoa e o seu potencial de gerar uma resposta neuroendócrina desfavorável ao organismo é algo muito subjetivo. Por isso foram relacionados alguns elementos que se mostraram muito proeminentes durante a

pesquisa, como a ativação neuroendócrina do eixo HHA provocada pelo estresse, o estresse relacionado a atividade laboral, depressão e DM2. Compreender como esses elementos se relacionam entre si pode ser a chave para compreensão da pandemia de DM2 e o papel do estresse emocional nesse contexto.

### **Estresse Emocional E A Resposta Neuroendócrina**

O estresse emocional é um elemento cada vez mais comum no cotidiano dos indivíduos modernos, está presente em muitas doenças e é cada vez mais reconhecido como fator de risco para o desencadeamento de determinadas patologias ou, ainda, perpetuação das mesmas.<sup>3</sup>

Quando confrontados com uma ameaça, tanto animais quanto humanos respondem rapidamente com nervosismo, que é resultado da ativação do sistema nervoso simpático com suprarregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que resulta no aumento da secreção de cortisol pelo córtex da suprarrenal (adrenal).<sup>3</sup>

O eixo HHA é um sistema bem regulado e amplamente estudado que representa um dos mecanismos de resposta ao estresse agudo e crônico, ele abrange as vias neuronais relacionadas à secreção das catecolaminas pela medula adrenal e as do gerenciamento hipotalâmico-hipofisário de secreção do hormônio adenocorticotrófico (ACTH). O hipotálamo, mediante a estimulações diversas inclusive estressores psíquicos, secreta o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que atua sobre a hipófise, principalmente pela ligação ao receptor CRH-R1, levando a ativação da adenilato ciclase, e, conseqüentemente, secreção de ACTH. O ACTH atua na suprarrenal; ele é responsável pela regulação da produção e secreção de glicocorticoides pelo córtex da suprarrenal, dentre eles o cortisol. A liberação de ACTH ocorre de maneira cíclica circadiana, surtos secretores cíclicos, controle por feedback e em resposta a estímulos diversos, dentre eles o estresse emocional. Muitos sintomas vivenciados por pessoas em circunstâncias de estresse emocional decorrem das ações biológicas desencadeados pelo CRH, que possui um amplo leque de atividade além da sua função na regulação da síntese e secreção do ACTH. Ele aumenta: a vigília – relatada pelo paciente como insônia ou dificuldade para dormir, a atividade motora – tremores finos comumente evidenciados nas mãos, a sensibilidade a estímulos auditivos – evidenciado como irritação com muitos ruídos e vozes; e reduz: a secreção de GH, a atividade sexual – relatada pelos pacientes como falta de libido e/ou perda de ereção, e a secreção de gonadotrofinas (FSH e LH) – que causa repercussões no ciclo menstrual

(mulheres) e produção de testosterona (homens). Ele, ainda, aumenta a pressão arterial, a frequência e o débito cardíaco.<sup>4</sup>

A ativação do eixo HHA estimula o sistema nervoso simpático, resultando na liberação de interleucinas (IL-6) e catecolaminas que leva a ativação de uma cascata de citocinas. Essa condição sustentada por meses ou anos (estresse crônico) prejudica o funcionamento dos mecanismos de feedback que atuam no reestabelecimento da homeostase desses sistemas hormonais resultando em elevação dos níveis de cortisol, catecolaminas e marcadores inflamatórios.<sup>4</sup>

O sistema nervoso simpático inerva vários tecidos e a sua ativação leva a liberação de adrenalina que age aumentando a frequência cardíaca e a pressão arterial, induz a mobilização das reservas energéticas e promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias.<sup>1,4</sup>

Vários artigos tentam quantificar e estabelecer de maneira objetiva o quão estressante um determinado trabalho é para o indivíduo, ou ainda, tentam definir se a carga de estresse imposta pela alta demanda psíquica do trabalho é maior do que os trabalhos possuem maior demanda física, em detrimento da psíquica. Entretanto tais comparações são muito subjetivas e, de certa forma, vazias pois a ativação do eixo HHA de forma cronicamente recorrente, conseqüentemente nociva, dependerá das respostas emocionais induzidas no indivíduo estimuladas pela atividade laboral exercida pelo mesmo.<sup>4</sup>

As emoções projetadas no indivíduo pela atividade laboral ou outras circunstâncias que o cerquem são influenciadas por diversos fatores implicados na formação do psique desse indivíduo. A cultura local, crença, hábitos individuais, nível intelectual, escolaridade, personalidade, aptidões e habilidades naturais, todos esses fatores são potencialmente capazes de modificar a projeção emocional provocada em cada indivíduo distintamente, de acordo com suas variáveis intrínsecas, mesmo quando expostos as mesmas experiências e circunstâncias. Para um determinado indivíduo o trabalho administrativo em um escritório de contabilidade, por exemplo, é maravilhoso o que lhe causa boas emoções; considerando o mesmo contexto laboral, outro indivíduo pode se sentir extremamente perturbado com a natureza e o ambiente do trabalho, o que lhe desencadearia emoções ruins e negativas.<sup>4</sup>

### **Estresse Emocional X Diabetes Mellitus Tipo 2**

Devido as limitações éticas, muitos estudos utilizam modelos animais para



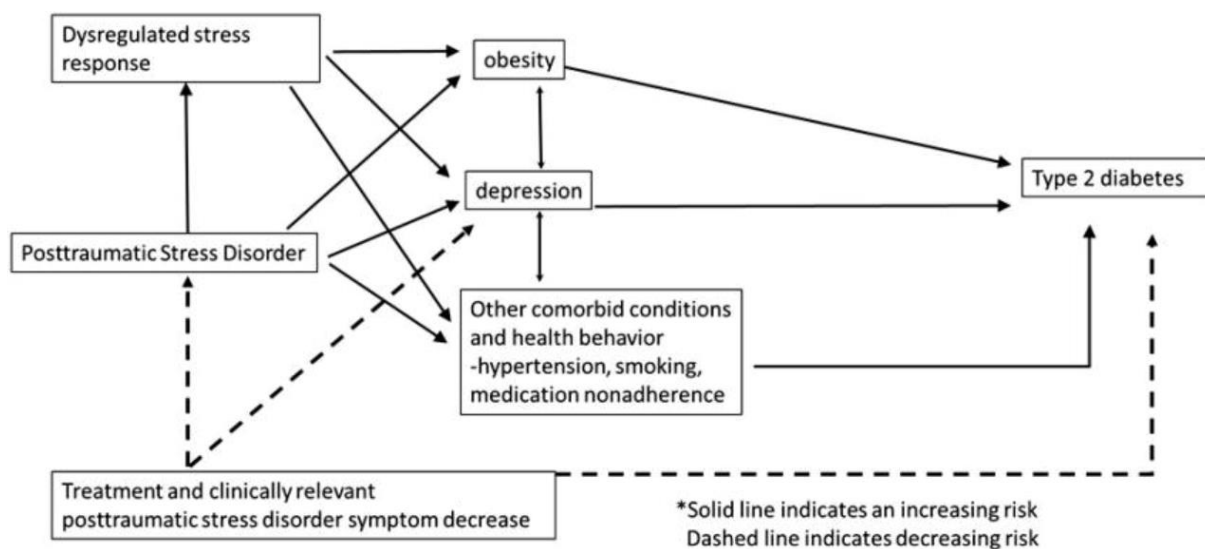
estudar a relação entre o estresse emocional e a diabetes tipo 2. A corticosterona é o glicocorticóide primário envolvido no sistema fisiológico de resposta ao estresse de roedores. A administração crônica de corticosterona na água potável leva à hiperglicemia, resistência a insulina e dislipidemia em roedores. A alimentação com uma dieta rica em gordura pode exacerbar os efeitos da administração crônica de glicocorticóide, o que é interessante, considerando que mudanças do comportamento alimentar é uma resposta comum ao estresse crônico, por outro lado a remoção da glândula suprarrenal sensibiliza o cérebro à ação da insulina, sugerindo que a ausência de glicocorticóides circulantes melhora a sensibilidade a insulina.

O padrão de liberação diária do cortisol é caracterizado por altos níveis de cortisol ao acordar, seguido por um aumento que atinge um pico por volta de 30 a 45 min após o despertar e, no decorrer do dia vai declinando, esse aumento matinal é denominado resposta do cortisol ao despertar (RCD). A ativação crônica do eixo HHA pode levar a produção desregulada de cortisol. Além disso a disfunção neuroendócrina foi implicada na patogênese do diabetes tipo 2. Os receptores de glicocorticóides são expressos em celular B pancreáticas e estimulação de cortisol diretamente influencia a sensibilidade da insulina como visto em pessoas com síndrome de cushing e pacientes tratados com glicocorticóides frequentemente tem maior suscetibilidade à hiperglicemia e manifestam diabetes mellitus. As primeiras pesquisas investigando essa relação entre a disfunção neuroendócrina e o diabetes avaliou os níveis de cortisol em dose única, entretanto o cortisol é secretado em ciclos circadianos e diurnos, que são melhor avaliados quando capturados em múltiplas amostras no decorrer do dia.<sup>4</sup>

O DM2 é precedido por um período de alterações marcantes na regulação da glicose. A fase em que o indivíduo é classificado como pré-diabético pode durar uma década, até que seu quadro se agrave, se nenhuma medida interventiva for empregada. Até o agora o foco dos esforços preventivos tem sido no horizonte das modificações do estilo de vida e intervenções farmacológicas. Essa condição está diretamente ligada a presença da resistência a insulina, que, dentre outros fatores, pode ser originada simplesmente pela desregulação o eixo HHA ou ainda pela obesidade que também está pode esta associada a essa desregulação endócrina.<sup>5,6</sup> Ainda nesse contexto, a hiperativação do eixo HHA, do sistema nervoso simpático e o aumento da inflamação crônica são fatores sabidamente influenciadores do metabolismo da glicose e que são afetados pelo estresse emocional.<sup>7</sup>

As evidências mostram que a depressão é um fator de risco independente para o surgimento do diabetes tipo 2, entretanto muitos trabalhos não correlacionam diretamente o estresse psíquico ou a relação do estresse relacionado ao trabalho com o surgimento do diabetes mellitus tipo 2, mas vários estudo estabelecem a relação direta entre o estresse emocional e angustia psíquica crônica como um fator predisponente para um quadro de depressão, que é um fator diretamente relacionado com o quadro de DM2, o que permite uma correlação entre o estresse e a diabetes via desregulação do eixo HHA, hiperativação do sistema nervoso simpático, depressão, obesidade e aumento da inflamação crônica. Essas relações são ilustradas na figura 1.<sup>8,10</sup>

Figura1: Estresse X Diabetes



Nessa imagem é possível observar a relação existente entre os diversos fatores que podem culminar em um quadro de diabetes tipo 2. As linhas solidas representam situações que aumentam o risco e as linhas tracejadas indicam intervenções que diminuem o risco.<sup>8</sup>

## ESTRESSE EMOCIONAL X DEPRESSÃO

A depressão é uma das principais causas de incapacitação sociofuncional em todo o mundo e é um transtorno grave associado à diminuição da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade, com prevalência ao longo da vida variando entre 8 e 15%, aproximadamente. A cascata de desregulação e fadiga endócrina provocada pelo estresse crônico pode originar um quadro depressivo e a depressão está associada ao surgimento de diabetes mellitus tipo 2.<sup>12</sup>

Na verdade, a depressão e outros problemas psicológicos são mais prevalentes em indivíduos residentes de países em desenvolvimento. A explicação para este fenômeno é o estresse emocional causado pela projeção de emoções negativas geradas

por circunstâncias crônicas como a instabilidade social, baixos níveis de educação, pobreza, dificuldades financeiras e desigualdade de gênero.<sup>13</sup>

O ritmo acelerado da sociedade moderna, com altas taxas de demandas psíquicas e cada vez mais exigente quanto a gama de informações que o indivíduo precisa absorver em um período de tempo exíguo tem aumentado a labilidade emocional, gerando sentimentos de angústia, tristeza e depressão. Tanto o estresse emocional quanto a depressão levam a ativação do eixo HHA, estimulam o sistema nervoso central, aumentam a inflamação e a agregação plaquetária (gerando um quadro pró-trombótico, o que aumenta o risco cardiovascular) e diminuem a sensibilidade à insulina, desestabilizando o controle glicêmico e aumentando o risco de complicações.<sup>13,14</sup>

### **Depressão X Diabetes mellitus Tipo 2**

Ensaio clínico apontam para uma coexistência frequente entre depressão e diabetes. Ambas as doenças estão associadas a mudanças semelhantes na estrutura e função das células do sistema nervoso central e a distúrbios semelhantes nos processos cognitivos. Algumas alterações morfofuncionais que ocorrem nessas patologias resultam da ação exacerbada de glicocorticoides, citocinas pró-inflamatórias e glutamato. Os glicocorticoides induzidos pelo estresse são conhecidos não apenas por afetar a plasticidade sináptica, mas também por alterar o metabolismo da glicose no cérebro e diminuir a sensibilidade à insulina. Estudos de neuroimagem funcional demonstraram alterações metabólicas relativas a glicose no cérebro de pacientes depressivos. Mudanças na quantidade ou atividade das principais enzimas metabólicas e uma menor sensibilidade dos receptores de insulina foram detectadas nos cérebros de modelos animais em ambas as doenças. Conseqüentemente, o excesso de glicocorticoides pode levar ao comprometimento da ação da insulina e do metabolismo da glicose, ao limitado fornecimento de energia para a função neuronal adequada e à alteração da plasticidade sináptica.<sup>14</sup>

### **ESTRESSE EMOCIONAL RELACIONADO AO TRABALHO X DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Uma relação causal entre o estresse emocional ligado a atividade laboral e a incidência de diabetes tipo 2 é clara. O DM2 está relacionado com o estresse psíquico ligado ao trabalho através de alguns padrões, incluindo a desregulação de fatores neuroendócrinos, estilo de vida e a projeção emocional que as interações no ambiente de trabalho provocam no indivíduo. A desregulação das vias neuroendócrinas talvez seja

o mecanismo mais importante do ponto de vista biológico, tendo em vista que as projeções emocionais negativas é que vão originar os impulsos neuroendócrinos de ativação exacerbada do eixo HHA. O estresse psíquico ligado ao trabalho pode elevar o risco de incidência de DM2 por meio da ativação crônica do eixo HHA e do sistema nervoso simpático, levando a liberação de hormônios simpáticos e glicocorticoides como o cortisol, resultando em aumento do débito de glicose hepático, redução da liberação de insulina, resistência a insulina e obesidade visceral. Esse estresse ligado a atividade laboral de forma crônica se relaciona com níveis elevados de cortisol. O cortisol influencia a regulação da glicose no sangue alterando a liberação de insulina no corpo e a sensibilidade dos receptores à sua ação, resultando em risco aumentado para o desenvolvimento de DM2.<sup>15-17</sup>

O estudo Whitehall II demonstrou que o estresse psíquico no trabalho foi associado a um risco 2 vezes maior para o desenvolvimento de DM2, após 15 anos de acompanhamento de um grupo de indivíduos.<sup>2</sup>

Um estudo prospectivo acompanhou 5337 participantes com idades entre 29 e 66 anos por 12 anos e concluiu que pessoas que são submetidas a altos níveis de estresse psíquico em seus ambientes de trabalho têm maior risco de desenvolver DM2, independente dos fatores de riscos tradicionais e que as estratégias preventivas para combater o aumento global da epidemia de DM2 devem considerar os efeitos adversos causados pelo estresse emocional no ambiente de trabalho.<sup>17,18</sup>

## **CONCLUSÃO**

É bem evidente a relação existente entre o estresse psíquico crônico, provocado pelas projeções emocionais que as circunstâncias externas desencadeiam no psique humano, e o surgimento de patologias derivadas da ativação crônica e, conseqüente, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Existem várias controvérsias entre estudos que tentam relacionar o estresse com o surgimento do DM2. Muitas delas se devem ao alto grau de subjetividade da resposta individual ao estresse emocional que cada indivíduo apresenta, dificultando uma quantificação precisa para um resultado unânime. O uso de questionários e scores não são eficazes para quantificar o estresse emocional afim de estabelecer uma relação de risco para DM2. Entretanto vários estudos prospectivos evidenciaram o estresse emocional crônico como um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

Nesse contexto é possível concluir que o estresse emocional crônico é um fator

de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, depressão, e, indiretamente pode agravar o quadro de outras comorbidades prévias do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Takahashi K, Kamino T, Yasuda T, Suganuma A, Sakane N. Association between psychological distress and stress-related symptoms and increased risk of type 2 diabetes in male individuals: an observation study. *J Clin Med Res.* 2020 Dec; 12(12): 816-823.
2. Madhu SV, Siddiqui A, Desai NG, Sharma SB, Bansal AK. Chronic stress, sense of coherence and risk of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jan-Feb; 13(1): 18-23.
3. Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress – a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Sep; 13(9): 547-560.
4. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar; 1391(1): 20-34.
5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki. Prediabetes: a high-state for diabetes development. *Lancet* 2012 Jun 16; 379 (9833): 2279-90.
6. Virtanen M, et al. Psychological distress and incidence of type 2 diabetes in high-risk and low-risk populations: The Whitehall II cohort study. *Diabetes care* 2014 Aug; 37 (8): 2091-2097.
7. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007 Sep; 370 (9592): 1089-100.
8. Scherrer JF, Lustman PJ. Posttraumatic stress disorder and incidente type 2 diabetes: is obesity to blame?. *Chronic stress (Thousand Oaks).* 2019 Jan-Dec; 3:2470547019863415.
9. Fan R, et al. Loss of the co-repressor GPS2 sensitizes macrophage activation upon metabolic stress induced by obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2016 Jul; 22 (7): 780-91.
10. Deleskog A, Ljung R, Forsell Y, Nevriana A, Almas A, Möller J. Severity of depression, anxious distress and the risk of type 2 diabetes – a population-based cohort study in sweden. *BMC Public Health* 2019 Aug; 19(1): 1174.
11. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep* 2018 Feb; 8(1): 2861.
12. Kan C, et. al. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes care* 2013 mai; 36 (5): 1429.
13. Pah AM, et. al. The importance of DS-14 and HADS questionnaires in quantifying psychological stress in type 2 diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas)* 2019 Sep; 55(9): 569.
14. Detka J, Kurek A, Basta-Kain A, Kubera M, Lason W, Budziszewska B.

- Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes. *Pharmacol Rep* 2013; 65 (6): 1591-600.
15. Chida Y, Steptoe A. Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol* 2009 mar; 80(3): 265-78.
  16. McEwen BS. Stress, adaptation and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998 May; 840: 33-44.
  17. Sui H, Sun N, Zhan L, Lu X, Chen T, Mao X. Association between work-related stress and risk for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS one* 2016; 11(8): e0159978.
  18. Huth C, et. al. Job strain as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: findings from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Psychosom Med* 2014 Sep; 76(7):562-8.

# MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA MUCOPOLISSACARIDOSE

## OCULAR MANIFESTATIONS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS

*Ana Carolina A. Alves<sup>1</sup>; Francisco Bandeira<sup>2</sup>; João Maria Ferreira<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Aluna do 12º período do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO – carolina\_aalves@hotmail.com

<sup>2</sup>Diretor Médico da Oftalmoclínica Icarai – franciscobandeira@me.com; <sup>3</sup>Professor do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - sac.hsj@redesc.org.br

### RESUMO

**Introdução:** As mucopolissacaridoses (MPS) são distúrbios secundários à disfunção da atividade lisossomal, caracterizados pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG) em diversos tecidos. A MPS VI é um tipo raro no mundo, porém frequente no Brasil. Indivíduos afetados podem apresentar manifestações clínicas com severidade variável e o diagnóstico requer concordância entre os achados clínicos e radiológicos. As complicações oftalmológicas são comuns nas MPS, as principais manifestações oculares incluem opacificação da córnea, hipertensão ocular/glaucoma e alterações retinianas. **Objetivo:** Apresentar o caso de uma paciente portadora de MPS, que evoluiu com complicações oculares e revisar a literatura acerca desse tema. **Métodos:** O relato descreve o caso de uma adolescente de 15 anos diagnosticada com MPS tipo VI que apresenta diversas alterações oculares, sendo o acometimento corneano sua manifestação mais relevante. **Resultado:** Uma paciente portadora de MPSVI, em tratamento com reposição lisossomal apresenta queixa de piora recente da visão. Ao exame oftalmológico apresentava redução da acuidade visual e hipertensão ocular, com uma opacidade estromal difusa que impossibilitava a avaliação fundoscópica. Foram solicitados exames complementares para avaliar a severidade do quadro e planejamento da conduta. Os resultados confirmaram a hipertensão ocular após correção baseada na histerese corneana e opacidade importante que impedia correção visual. Dessa forma, foi recomendado o início de tratamento medicamentoso para glaucoma, enquanto ela aguarda o transplante de córnea. **Conclusão:** O presente trabalho tem como objetivo salientar a importância do acompanhamento oftalmológico precoce quando realizado o diagnóstico de mucopolissacaridose, visando à prevenção de complicações severas e irreversíveis como o glaucoma, que pode causar cegueira.

**Descritores:** mucopolissacaridose, transplante de tecidos, córnea, oftalmologia.

### ABSTRACT



**Introduction:** Mucopolysaccharidoses (MPS) are disorders secondary to dysfunction of lysosomal activity, characterized by the accumulation of glycosaminoglycans (GAG) in different tissues. MPS VI is a rare type in the world, but frequent in Brazil. Affected individuals may present clinical manifestations with variable severity and the diagnosis requires agreement between clinical and radiological findings. Ophthalmologic complications are common in MPS, the main ocular manifestations include corneal opacification, ocular hypertension/glaucoma and retinal changes. **Aims:** Present the case of a patient with MPS who evolved with ocular complications and review the current literature on this topic. **Methods:** The paper describes the case of a 15-year-old teenager diagnosed with MPS type VI who presents several ocular alterations, being the corneal involvement its most relevant manifestation. **Result:** A patient with MPSVI, undergoing treatment with lysosomal replacement, complains of recent worsening of vision. On ophthalmologic examination, she had reduced visual acuity and ocular hypertension, with a diffuse stromal opacity that made funduscopy evaluation impossible. Complementary tests were requested to assess the severity of the condition and planning of the conduct. The results confirmed ocular hypertension after correction based on corneal hysteresis and important opacity that prevented visual correction. Therefore, it was recommended start the glaucoma treatment with special types of drugs while the patient waits the corneal transplant. **Conclusion:** This study aims to highlight the importance of early ophthalmological follow-up when diagnosing mucopolysaccharidosis, aiming to prevent severe and irreversible complications such as glaucoma, which can cause blindness.

**Keyword:** *mucopolysaccharidoses, tissue transplant, cornea, ophthalmology.*

## INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) representam um grupo de doenças raras decorrentes da deficiência de componentes intracelulares (enzima, transportadores, cofatores) de uma via metabólica, resultando no acúmulo de um substrato ou intermediário nessa via e/ou reduzindo a capacidade de síntese de compostos essenciais. Do ponto de vista fisiopatológico, os EIM podem ser divididos em três grupos: distúrbio na síntese ou catabolismo de moléculas complexas, defeito enzimático e EIM intermediário. (1)

A classificação tradicional das DDL é baseada no tipo de substrato acumulado. As categorias de DDL incluem: as mucopolissacaridoses (MPS), as lipidoses, as glicogenoses e as oligossacaridoses. Essas categorias mostram similaridades clínicas

que incluem: anormalidades ósseas, organomegalia, disfunção do sistema nervoso central em algumas formas e dismorfismo craniofaciais de caráter cumulativo. Essas alterações levam a um comprometimento sistêmico grave e diminuição significativa da expectativa de vida. (2) O diagnóstico específico de uma DDL pode levar anos, pois necessita de uma equipe médica que reconheça os principais sinais e sintomas e um laboratório de apoio com experiência em tais patologias. (3, 4) O quadro clínico pode se apresentar já no período neonatal, como nos casos de hidropsia fetal (HF), ou na idade adulta. Entre os achados clínicos comuns nas DDL podemos citar: a HF, características dismórficas, obstrução de vias aéreas superiores, surdez, infecções respiratórias frequentes, doença cardíaca, hepatoesplenomegalia, doença hepática, disostose múltipla e disfunção neurológica. (5)

Apesar de menos freqüentes, alterações oculares importantes também podem ser encontradas nas DDL, principalmente nas mucopolissacaridoses.(6, 7) O manejo ocular de muitos pacientes com MPS tem sido tradicionalmente conservador por causa da curta vida útil e comprometimento intelectual dos pacientes.(8) No entanto, tratamentos modernos, incluindo transplante de medula óssea (TMO) e TRE podem resultar em uma vida mais longa e melhor qualidade de vida para muitos pacientes.(9) As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo de distúrbios caracterizados pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG) em uma ampla variedade de tecidos.(10) As diversas formas da doença estão relacionadas à redução na atividade de enzimas lisossômicas específicas envolvidas na quebra do GAG, o que resulta em um amplo espectro de fenótipos clínicos.(11)

Foram classificados sete tipos de MPS sendo subdivididos de I a IX, sendo que as manifestações oculares podem estar presentes em qualquer subtipo, mas são particularmente mais comuns nas MPS I, VI e VII. Todas as formas de MPS são herdadas de maneira autossômica recessiva, exceto a MPS II (Hunter), que possui herança recessiva ligada ao X.(8) A incidência geral de MPS varia de acordo com a região, as estimativas giram em torno de 2 a 5 por 100.000 nascidos vivos.(12-14) A distribuição dos subtipos de MPS também é heterogênea ao redor do Mundo. A síndrome de Hunter (MPS II) é a MPS mais comum em Israel, (10) enquanto a síndrome de Morquio (MPS IV) é mais a freqüente na Irlanda do Norte. Já a síndrome de Sanfilippo (MPS III) é o tipo mais comum no Reino Unido. (15). As formas mais raras da MPS são as síndromes de Maroteaux Lamy (MPS VI) e Sly (MPS VII). (16)

As manifestações oculares mais comuns das MPS são a opacificação da córnea, hipertensão ocular/glaucoma (17), alteração na motilidade ocular e erros refrativos (18), catarata precoce, proptose (19), degeneração da retina, edema de disco óptico e atrofia do nervo óptico. As complicações mais graves são relacionadas à opacidade da córnea e o glaucoma. A primeira leva a um prejuízo funcional da visão e, eventualmente, à cegueira reversível. Enquanto o último implica em alto risco de cegueira irreversível. (13, 18, 20-23) Apesar dos tratamentos disponíveis serem eficazes na redução de morbimortalidade, nem sempre são o suficiente para impedir as manifestações oculares. (10, 24, 25)

As implicações no longo prazo das complicações oculares das MPS podem comprometer a qualidade de vida desses pacientes e sua inserção no mercado socioeconômico.(26-28) Como essas alterações geralmente não estão associadas à letalidade e risco de vida, a parte oftalmológica é frequentemente negligenciada dentro da complexa abordagem multidisciplinar.(29, 30) Negligência essa que pode atrasar o diagnóstico de complicações oculares importantes e conseqüentemente comprometer o prognóstico visual desses pacientes.(25) Essa monografia vai abordar as complicações oculares da síndrome de Marateaux-Lamy, também conhecida como MPS tipo VI, exemplificada através do relato de um caso que cursou com diagnóstico tardio de hipertensão ocular e opacidade corneana severa, apesar da terapia com reposição enzimática.

## **OBJETIVO**

**Primário:** Apresentar o caso de uma paciente portadora de MPS, que evoluiu com complicações oculares.

**Secundário:** Revisar a literatura acerca do tema “MPS” e correlacionar os achados com os apresentados neste caso.

## **MÉTODO**

Será apresentado um caso clínico de uma paciente proveniente de uma clínica oftalmológica situada em Niterói-RJ, adolescente portadora de MPS sob TRE de longo prazo que evoluiu com opacidade de córnea e hipertensão ocular. Foi feita uma revisão da literatura baseada em artigos indexados na base de dados ‘*pubMed - Medline*’ utilizando as seguintes palavras chaves: erros inatos do metabolismo, DDL, MPS e olho. Uma discussão acerca do tema foi construída correlacionando os achados na literatura

com o quadro apresentado.

## **RESULTADOS**

### **Apresentação Do Caso**

Paciente M.C.S.M, feminino, 15 anos, residente do bairro Santa Rosa, Niterói-RJ, acompanhada da mãe. A paciente vinha em acompanhamento regular com o seu médico pediatra assistente, portadora de MPS IV previamente diagnosticada aos 3 anos de idade. Ela já apresentava uma opacidade de córnea no momento do diagnóstico, sendo inicialmente tratada com reposição lisossomal. O seu histórico progresso inclui três cirurgias prévias: duas para correção de luxação de osteodisplasia do acetábulo em ambos os lados e uma cirurgia para correção de alterações orais. Não há relato de alterações pulmonares, cardíacas, gastroenterológicas, renais ou de outros sistemas. A opacidade de córnea não interferia nas atividades cotidianas como ballet e a paciente apresentava desenvolvimento cognitivo e vida social normal até o presente momento. Recentemente apresentou queixa de piora da visão associado à piora no desempenho escolar. Ao exame oftalmológico apresentava acuidade visual pela tabela de Snellen de 20/70 em ambos os olhos, pressão intraocular de 20 e 30 mmHg, respectivamente nos olhos direito e esquerdo. Ao exame de biomicroscopia anterior, apresentava opacidade estromal difusa, de limbo a limbo, impossibilitando a fundoscopia e avaliação do segmento anterior.

### **Exames Complementares**

Foram solicitados então os seguintes exames: uma ecografia modo-B para avaliar alterações do segmento posterior; uma tomografia de coerência óptica (OCT, Zeiss) de segmento anterior, para avaliar a profundidade e extensão das lesões; e um mapa paquimétrico, para estudar a espessura nas diversas áreas da córnea. A ecografia modo-B demonstrou os cristalinos tópicos (fácica), cavidades vítreas anecóicas, nervos ópticos em posição normal sem sinais grosseiros de aumento da escavação, retinas aplicadas no polo posterior e periferia com coróides de espessura normal. O OCT de segmento anterior revelou aumento difuso da densidade corneana em todas as camadas, desde a camada de Bowman até o endotélio, com aumento intenso do sinal em ambos os olhos. O mapa paquimétrico revelou uma espessura corneana central e periférica aumentadas, ultrapassando 800 µm em todos os pontos de ambos os olhos.

Diante deste quadro, foi solicitada uma análise biomecânica da córnea (Corvis,

Pentacam), a fim de compreender melhor o real efeito dos depósitos de glicosaminoglicanos nas aferições da pressão intraocular.

### **Diagnóstico Diferencial**

As hipóteses diagnósticas iniciais desse caso se resumem a baixa acuidade visual decorrente de opacidade corneana difusa bilateral associada ou não a neuropatia óptica glaucomatosa bilateral; hipertensão ocular ou espessamento anormal do estroma da córnea induzindo a uma falsa leitura das medidas tonométricas.

As medidas de paquimetria encontravam-se muito acima do intervalo normal de 520-560  $\mu\text{m}$  em ambos os olhos em todo o mapa paquimétrico, confirmando a hipótese da espessura aumentada da córnea bilateralmente. As pressões intra-oculares não corrigidas nos olhos direito e esquerdo respectivamente foram de 38 e 36 mmHg, que após correção baseada na histerese corneana apresentaram redução dos valores para 33 e 29mmHg. Valores os quais também se encontravam acima dos valores considerados normais para pressão intraocular (limite superior de 21 mmHg). Dessa forma foi confirmada a hipótese de hipertensão ocular mesmo na vigência de uma espessura de córnea acima da média normal, porém sem conclusão em relação ao quadro de neuropatia glaucomatosa, uma vez que a fundoscopia e avaliação do nervo óptico foram impossíveis devido à opacidade de meios.

### **Tratamento**

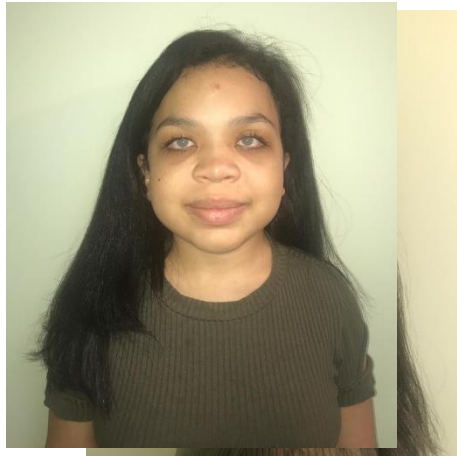
Dessa forma, o tratamento medicamentoso tópico para redução da pressão foi iniciado de forma empírica com análogo de prostaglandina (bimatoprosta, 1x/dia) associado a betabloqueador tópico (maleato de timolol 0.25%, 12/12h), uma vez que a opacidade de córnea impedia a realização apropriada da rotina de exames para diagnóstico e acompanhamento de glaucoma. Essa opção se justifica, uma vez que a neuropatia óptica glaucomatosa resulta na perda irreversível e progressiva da visão.

### **Seguimento**

A opção de iniciar o tratamento enquanto a paciente aguarda o transplante, mesmo na ausência de exames para acompanhar o quadro (campo visual, estereofotografia ou análise da camada de fibras nervosas por tomografia), teve como fim prevenir ou minimizar uma possível perda do campo de visão. A paciente encontra-se em acompanhamento há 8 meses desde o início do tratamento sem queixa de deterioração da função visual e mantendo as pressões intraoculares estáveis em todo esse período. No momento, encontra-se próxima a chamada para receber tecido ocular

para realização de transplante (posição na fila do programa estadual de transplante inferior a 50)

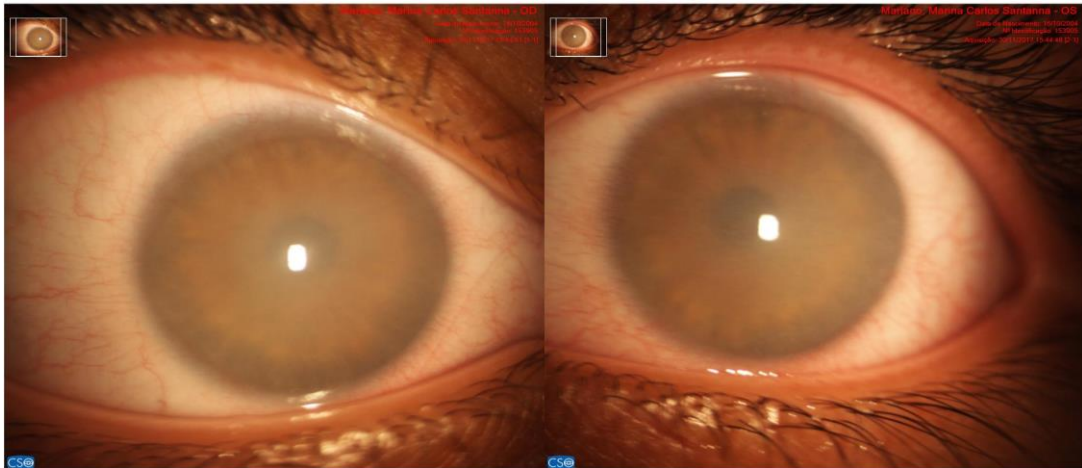
Figura 1: Ectoscopia.



(Publicação das Fotos autorizadas pela paciente e sua responsável. Documento em anexo)

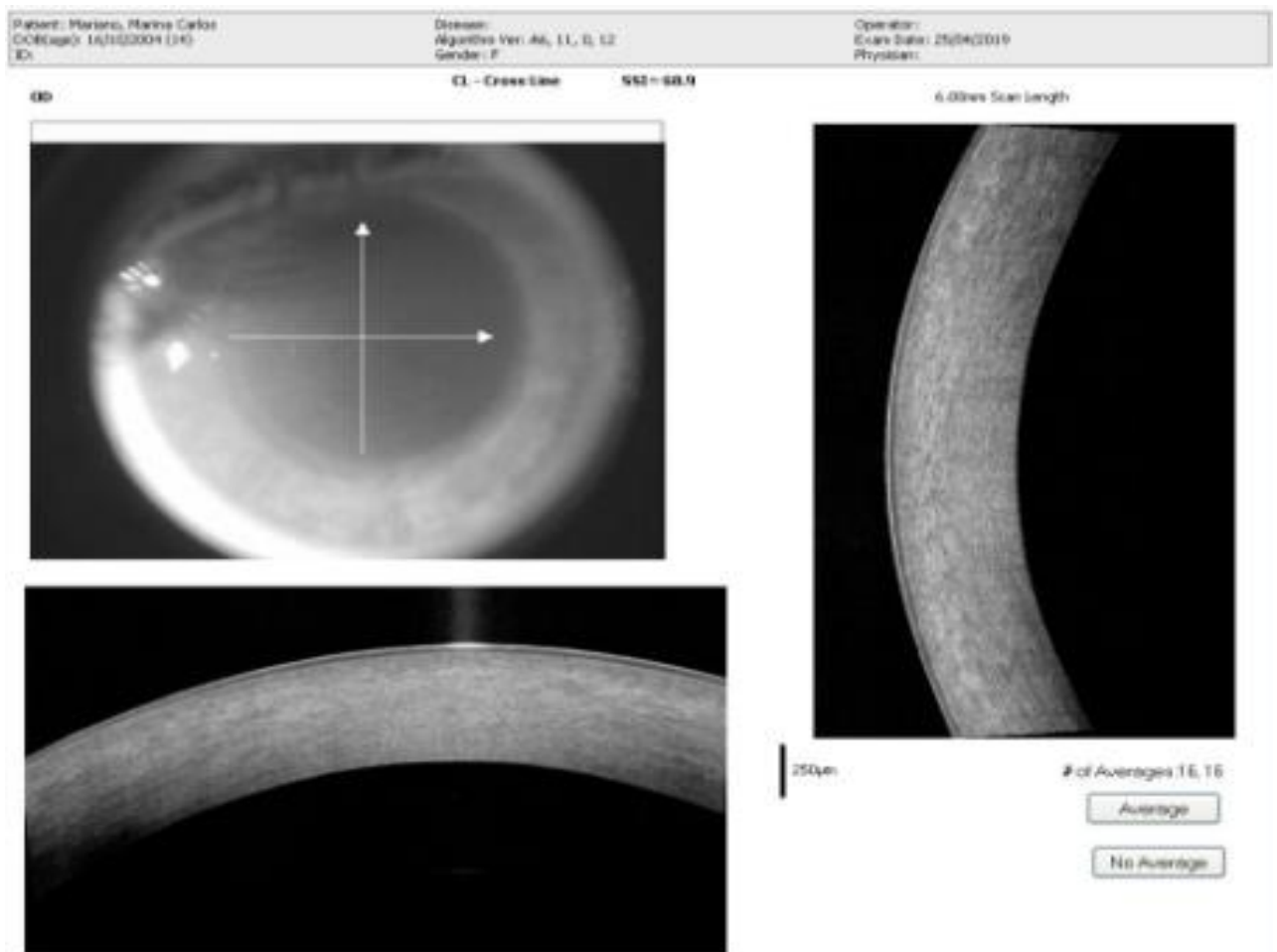
Figura 2: Fotografia de Segmento Anterior.





(CSO Phoenix Slit Lamp Photography Software. Cortesia Oftalmoclínica Icaraí)

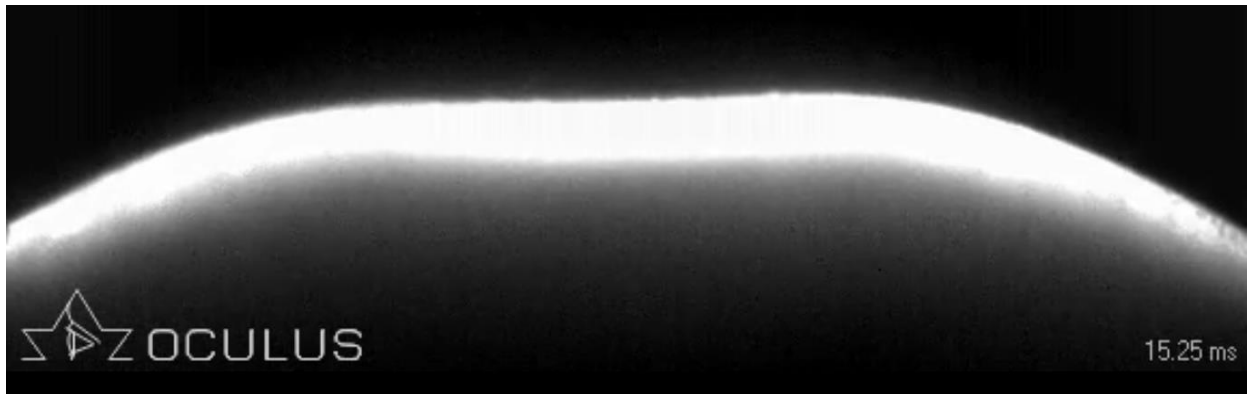
Figura 3: OCT de Segmento Anterior.



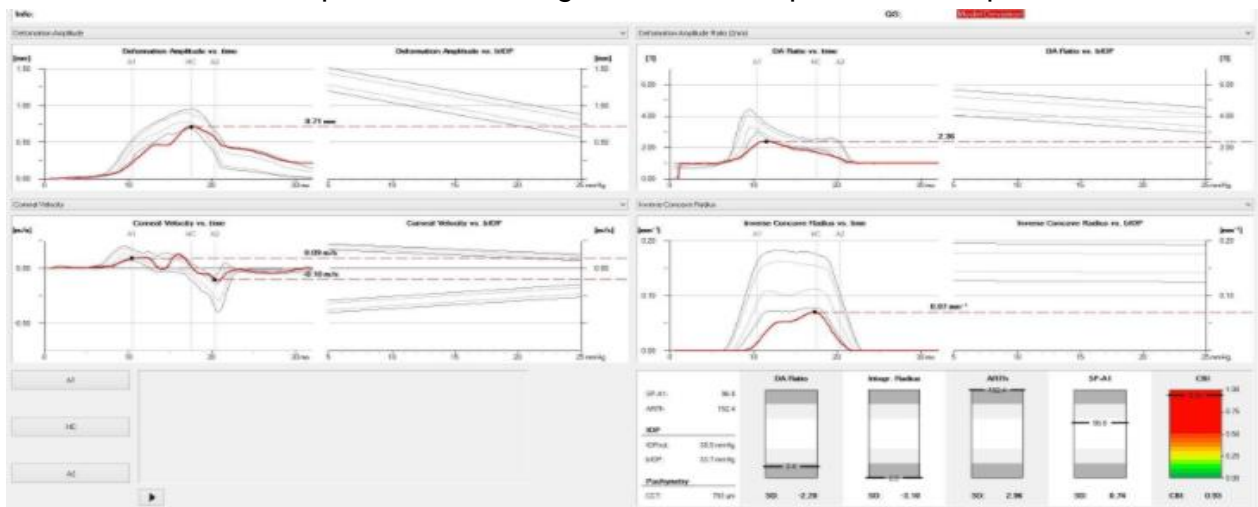
(Exames retirados do prontuário da paciente. Visante - Optical Coherence Tomography. Cortesia Oftalmoclínica Icaraí)

Figura 4: Análise Biomecânica da Córnea (ORA)

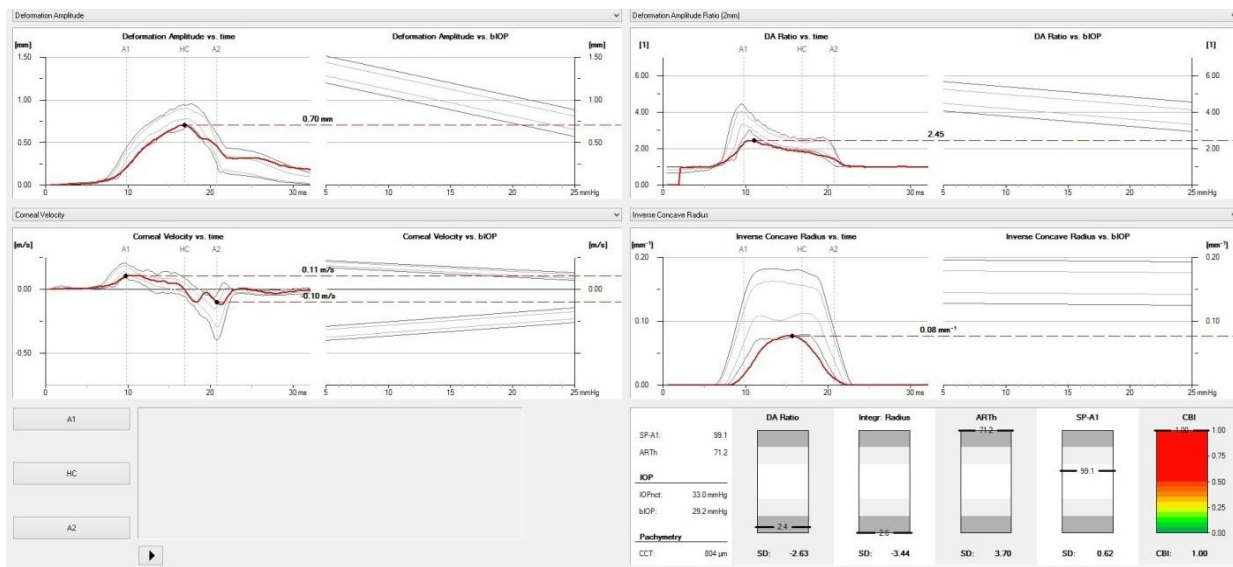




a) Imagem dinâmica de tomografia porscheimpflug do contorno corneano sob estímulo pressórico – imagem retirada do prontuário da paciente.



- b) Análise do comportamento biomecânico da córnea mediante o estímulo pressórico, incluindo a pressão corrigida do olho direito – imagem retirada do prontuário da paciente.



- c) Análise do comportamento biomecânico da córnea mediante o estímulo pressórico, incluindo a pressão corrigida do olho esquerdo – Imagem retirada do prontuário da paciente.

(Corvis – biomechanical analyzer. Cortesia Visare Rio)

## DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Mucopolissacaridoses são doenças de depósito pouco freqüentes, geralmente o diagnóstico é atrasado até que os sintomas apareçam, afetando vários órgãos e tecidos incluindo os olhos.

A perda da transparência da córnea é causada por um acúmulo de grânulos compostos de GAGs que são depositados em todas as camadas da córnea, causando o deslocamento de fibrilas de colágeno no estroma. Seu armazenamento em excesso afeta o tamanho dos ceratócitos e perturba a rede regular de fibrilas de colágeno no estroma, causando turvação corneana. <sup>(31, 32)</sup> Acredita-se que o glaucoma ocorra na MPS também devido ao acúmulo de GAGs nas estruturas do segmento anterior, resultando em estreitamento do ângulo e devido ao acúmulo de GAG nas células trabeculares, levando à obstrução do fluxo trabecular. <sup>(20, 22, 33)</sup>

A retinopatia ocorre como resultado do acúmulo nas células do epitélio pigmentar da retina e na matriz inter-fotorreptora, levando à perda progressiva de fotorreceptores. <sup>(34, 35)</sup> Anormalidades do nervo óptico também são frequentes na MPS.

<sup>(36)</sup> O edema do disco óptico e a atrofia óptica subsequente ocorrem secundariamente à pressão intraocular elevada ou como resultado da compressão do nervo pelo acúmulo de GAG na *dura mater* na esclera espessadas, ou acúmulo de GAG nas células ganglionares. <sup>(37)</sup> Uma das situações mais desafiadoras desses pacientes é determinar qual é a melhor conduta em relação a pressão intraocular. Isso é devido à coexistência de diversos fatores de confusão nas MPS, tais como: o aumento da espessura da córnea que pode falsear as medidas da pressão intraocular; as opacidades que prejudicam o exame de campimetria e dificultam a visualização do fundo de olho, conseqüentemente impossibilitando a análise morfológica do nervo óptico e das camadas de fibras nervosas.

O transplante de córnea nesses pacientes é uma excelente alternativa para devolver a transparência da córnea, além de possibilitar uma propedêutica adequada ao glaucoma e controle apropriado da pressão intraocular. Os métodos atuais de transplante de córnea incluem a ceratoplastia penetrante e a ceratoplastia lamelar anterior profunda. Foi relatado que a ceratoplastia penetrante fornece bons resultados na MPS com manutenção de uma córnea clara do doador e uma boa taxa de sobrevida em longo prazo. O sucesso do enxerto pode ser limitado pela opacificação devido ao acúmulo de GAG nos queratócitos hospedeiros e a presença coexistente de degeneração da retina, atrofia óptica, glaucoma e /ou comprometimento visual cortical.<sup>(23)</sup> Alguns relatos sugerem que a córnea do hospedeiro periférico pode apresentar clareamento parcial após a ceratoplastia penetrante bem-sucedida.<sup>(21)</sup> Por outro lado, foi demonstrado que há uma redução de aproximadamente 60% do risco de rejeição com uma ceratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) em comparação ao transplante penetrante.<sup>(38)</sup> Além disso, é uma técnica que, apesar de trabalhosa, evita complicações da ceratoplastia penetrante (e.g.. Hemorragia expulsiva, sinéquias anteriores, catarata iatrogênica, perda vítrea, afasia) por manter a câmara anterior e o ângulo camerular íntegros. <sup>(39)</sup>

A paciente cujo caso foi descrito nessa monografia ainda não foi chamada para realizar a cirurgia devido à longa fila de espera para transplante de córnea no programa estadual de transplante do Rio de Janeiro. Nas atuais circunstâncias, existem aproximadamente 1.900 pacientes na fila de transplante do estado do Rio de Janeiro e um tempo de espera para receber o tecido de 1 a 2 anos. No caso apresentado, a demora na realização do transplante pode resultar em neuropatia óptica glaucomatosa com dano imprevisível ao campo e função visual da paciente. Nesse caso, a análise da resistência

biomecânica da córnea auxiliou no diagnóstico de hipertensão ocular e possibilitou a instituição do tratamento precoce com colírios anti-glaucomatosos. No momento, a paciente aguarda na fila de transplante para realização de uma ceratoplastia lamelar anterior profunda, que possivelmente permitirá a visualização do fundo de olho e realização dos exames necessários para a exclusão ou confirmação do diagnóstico de glaucoma e subsequente adequação do tratamento.

## **CONCLUSÃO**

O objetivo dessa tese é revisar e atualizar a importância das manifestações oftalmológicas nos casos de MPS. Esse relato de caso demonstra que o acompanhamento multidisciplinar dos pacientes portadores de MPS e outras doenças causadas por erros inatos do metabolismo não devem se restringir apenas aos sistemas relacionados à alta morbimortalidade. O fato de que os novos tratamentos têm prolongado a expectativa de vida desses pacientes, e em alguns casos até permitem a inserção socioeconômica desses pacientes, reforça a necessidade de um acompanhamento mais abrangente. O caso apresentado mostra as conseqüências deletérias da falta de uma avaliação e acompanhamento oftalmológico precoce na vigência de opacidades da córnea. Caso essa paciente estivesse sob acompanhamento oftalmológico desde o seu diagnóstico inicial, é provável que sua hipertensão ocular fosse diagnosticada precocemente, uma vez que o nível de opacificação ainda permitiria uma detecção ou não de neuropatia óptica glaucomatosa através da fundoscopia. Desta forma, o presente trabalho visa ratificar a importância do acompanhamento precoce de pacientes portadores de MPS com o oftalmologista, a fim de prevenir complicações severas e irreversíveis como o glaucoma.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Instituição de excelência em ensino H. Olhos São Gonçalo e à Oftalmoclínica Icarai pelo acolhimento e disponibilização dos dados para a conclusão do trabalho por todo o conhecimento que me foi dividido.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Erros Inatos do Metabolismo. Tratado de Pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria: Manole; 2017.
2. Mehta A, Beck M, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Widmer U. History of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-

- Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford 2006.
3. Meikle PJ, Fietz MJ, Hopwood JJ. Diagnosis of lysosomal storage disorders: current techniques and future directions. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004;4(5):677-91.
  4. Li D, Lin Y, Huang Y, Zhang W, Jiang M, Li X, et al. Early prenatal diagnosis of lysosomal storage disorders by enzymatic and molecular analysis. *Prenat Diagn.* 2018;38(10):779-87.
  5. Wraith JE. The clinical presentation of lysosomal storage disorders. *Acta Neurol Taiwan.* 2004;13(3):101-6.
  6. Aragona P, Wylegala E, Wroblewska-Czajka E, Smedowski A, Nowinska A, Roszkowska AM, et al. Clinical, confocal, and morphological investigations on the cornea in human mucopolysaccharidosis IH-S. *Cornea.* 2014;33(1):35-42.
  7. Mack HG, Symons RCA, de Jong G. Bull's eye maculopathy and subfoveal deposition in two mucopolysaccharidosis type I patients on long-term enzyme replacement therapy. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018;9:1-6.
  8. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child.* 1995;72(3):263-7.
  9. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child.* 1997;76(2):92-9.
  10. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50 Suppl 5:v4-12.
  11. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr.* 1995;84(3):337-9.
  12. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1011-7.
  13. Bruscolini A, Amorelli GM, Rama P, Lambiase A, La Cava M, Abbouda A. Involvement of the Anterior Segment of the Eye in Patients with Mucopolysaccharidoses: A Review of Reported Cases and Updates on the Latest Diagnostic Instrumentation. *Seminars in ophthalmology.* 2017;32(6):707-14.
  14. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(5):960-4.
  15. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet.* 1990;85(3):389-90.
  16. Wraith JE. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I: progress and emerging difficulties. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(2):245-50.
  17. Bradbury JA, Martin L, Strachan IM. Acquired Brown's syndrome associated with Hurler-Scheie's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(4):305-8.

18. Traboulsi EI, Maumenee IH. Ophthalmologic findings in mucopolidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy). *Am J Ophthalmol*. 1986;102(5):592-7.
19. del Canho H, van den Bergh FA, Duran M, Hennekam RC, Groniger AM, Poorthuis BJ. [Type D Sanfilippo disease in an 8-year-old boy; a rare cause of mental retardation]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1993;137(19):969-72.
20. Quigley HA, Maumenee AE, Stark WJ. Acute glaucoma in systemic mucopolysaccharidosis I-S. *Am J Ophthalmol*. 1975;80(1):70-2.
21. Naumann G. Clearing of cornea after perforating keratoplasty in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *N Engl J Med*. 1985;312(15):995.
22. Mullaney P, Awad AH, Millar L. Glaucoma in mucopolysaccharidosis 1-H/S. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996;33(2):127-31.
23. Varssano D, Cohen EJ, Nelson LB, Eagle RC, Jr. Corneal transplantation in Maroteaux-Lamy syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(3):428-9.
24. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, International Consensus Panel on M, Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19-29.
25. Chan WH, Biswas S, Lloyd IC, Wraith E, Jones S, Mercer J, et al. Does the timing of treatment affect the ocular phenotype in patients with Mucopolysaccharidosis I homozygous for the L490P mutation? *Eye (Lond)*. 2013;27(9):1112-4.
26. Matos MA, Ferri-de-Barros F, Guarniero R. Quality of life evaluation in patients with mucopolysaccharidosis using PedsQL. *J Child Health Care*. 2019;23(2):278-85.
27. Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, Kircher SG, Orchard PJ, Southall R, et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):119.
28. Pentek M, Gulacsi L, Brodszky V, Baji P, Boncz I, Pogany G, et al. Social/economic costs and health-related quality of life of mucopolysaccharidosis patients and their caregivers in Europe. *Eur J Health Econ*. 2016;17 Suppl 1:89-98.
29. Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, et al. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab*. 2015;115(1):41-7.
30. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(2):309-22.
31. Kottler U, Demir D, Schmidtman I, Beck M, Pitz S. Central corneal thickness in mucopolysaccharidosis II and VI. *Cornea*. 2010;29(3):260-2.
32. Ferrari S, Ponzin D, Ashworth JL, Fahnehjelm KT, Summers CG, Harmatz PR, et al. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(5):613-9.
33. Quigley HA, Kenyon KR. Ultrastructural and histochemical studies of a newly



- recognized form of systemic mucopolysaccharidosis. (Maroteaux-Lamy syndrome, mild phenotype). *Am J Ophthalmol.* 1974;77(6):809-18.
34. Salvucci IDM, Finzi S, Oyamada MK, Kim CA, Pimentel SLG. Multimodal image analysis of the retina in Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II): Case report. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(1):103-7.
  35. Lazarus HS, Sly WS, Kyle JW, Hageman GS. Photoreceptor degeneration and altered distribution of interphotoreceptor matrix proteoglycans in the mucopolysaccharidosis VII mouse. *Experimental eye research.* 1993;56(5):531-41.
  36. Melbouci M, Mason RW, Suzuki Y, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Growth impairment in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):1-10.
  37. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):54-64.
  38. Molina EJI, Sanchez JC, Burillo JMT, Valle DD, Benitez-Del-Castillo JM, Varona DM, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty in corneas showing a high or low graft rejection risk. *European journal of ophthalmology.* 2019;29(3):295-303.
  39. Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014(7):CD009700.



# VESTIBULOPATIAS EM MULHERES

## VESTIBULOPATHIES IN WOMEN

*Lucas E. Defaveri<sup>1</sup> Carlos P. Nunes<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. lucasdefaveri@gmail.com;

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

### RESUMO

**Introdução:** Este presente trabalho apresenta as principais causas, diagnóstico e o tratamento de labirintopatias que afetam apenas mulheres de uma forma que um melhor sucesso terapêutico seja atingido. **Objetivo:** realizar revisão da literatura, a fim de definir as principais causas de vestibulopatias em mulheres, especialmente as causadas por retenção hídrica, expondo os critérios diagnósticos e esclarecendo o tratamento para a paciente, atingindo um melhor sucesso terapêutico. **Métodos:** Foi realizada uma busca ativa por artigos nas principais fontes de pesquisa PubMed, Lilacs, Scielo bem como o uso do conteúdo de livros. Os descritores utilizados foram: vestibulopatias, mulheres, vertigem, nistagmo e menière. **Resultados:** Foram encontradas as principais causas das labirintopatias em mulheres e os métodos diagnósticos como a videoelectronistagmografia, bem como a elucidação do tratamento das pacientes com cada tipo de vestibulopatia, sendo este individualizado. **Conclusões:** As labirintopatias em mulheres quando relacionadas às alterações hormonais geralmente ocorrem por hidropsia endolinfática. Dessa forma, é necessário individualizar o tratamento para que cada paciente tenha um melhor prognóstico, visto que são diferentes alterações que levam a uma mesma causa, a hidropsia endolinfática.

**Descritores:** *Vestibulopatias, mulheres, vertigem, nistagmo, menière.*

### ABSTRACT

**Introduction:** This present work presents the main causes, diagnosis and the treatment of labirintopathies that affect only women in a way that a better therapeutic success can be achieved. **Aims:** Review the literature in order to define the main vestibulopathies causes in women, especially the ones caused by water retention, exposing the diagnosis criteria and clarify the best treatment for the patient, achieving a better therapeutic success. **Methods:** It has been made an active search on the main research sources, such as: PubMed, Lilacs, Scielo as well as the use of book content. The used descriptors were: vestibulopathies, women, vertigo, nystagmus and meniere.

**Results:** It has been found the main causes of labirintopathies in woman and the diagnosis methods like videoelectronystamography, as well as the elucidation of patients treatment with each kind of vestibulopathie, this one individualized. **Conclusions:** Woman labirintopathies when related to hormonal changes it usually occur by endolinphatic hydrops.

**Keywords:** *Vestibulopathies, women, vertigo, nystagmus, meniere.*

## INTRODUÇÃO

Vertigem é um tipo de tontura caracterizada por sensação de rotação. Outros tipos de tonturas são instabilidade, flutuação, projeção lateral, entre outros. É o segundo quadro clinico mais frequente na espécie humana, perdendo apenas para as cefaleias até os 65 anos. Após esta idade, a sua incidência supera a das cefaleias. Na população mundial, 10% dos indivíduos apresentam algum tipo de tontura. Estima-se que 33% das pessoas tiveram ou terão este sintoma em alguma época de sua vida.

O equilíbrio é algo que não tem importância, até que esteja alterado. Isto se deve ao fato que o labirinto, o cerebelo e o sistema proprioceptivo estão a todo momento realizando a homeostase do equilíbrio. A menor das alterações neste sistema causa tremendo desconforto e até sensação de morte para alguns. Até mesmo alterações metabólicas da pré-diabetes podem alterar o equilíbrio dinâmico.

A maior frequência de tonturas ocorre em idosos e em mulheres (aproximadamente duas mulheres para um homem). Nas fases do ciclo menstrual acontecem diferentes manifestações orgânicas relacionadas às alterações hormonais cíclicas. Assim, as mulheres podem apresentar sintomas pré-menstruais, gestacionais e climatéricos por disfunção labirintica. Para tratá-las corretamente é necessário compreender sua etiologia. Nas mulheres, a alteração hormonal é fator adjuvante na etiologia da labirintopatia. Por isso, devemos sempre pensar na possibilidade de vertigem por disfunção hormonal quando atendemos as pacientes do sexo feminino. Este estudo visa o entendimento da fisiopatologia e tratamento das labirintopatias em mulheres.

## OBJETIVOS

### **Objetivo Primário:**

Analisar as principais causas de vertigem em mulheres.

### **Objetivo Secundário:**

Explorar os tratamentos para reduzir a prevalência de labirintopatias.

## **MÉTODOS**

Foi realizada busca ativa por artigos, nas principais fontes de pesquisa, tais como: PubMed, Scielo, Lilacs, a fim de configurar a revisão não sistemática da literatura. Foram utilizados os seguintes descritores: labirintopatias, mulheres, vertigem e nistagmo. Com a aplicação dos descritores foram pré-selecionados 32 artigos e incluídos neste estudo 15 artigos. Sendo utilizados artigos dos anos de 1992 até 2020.

## **ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

### **Fisiologia Vestibular**

O equilíbrio é uma função sensório-motora que tem como objetivo estabilizar o campo visual e manter a postura ereta. Para tal, integram-se três sistemas: vestibular, visual e proprioceptivo. <sup>1</sup>

O sistema vestibular é responsável por manter o equilíbrio durante as acelerações do corpo e da cabeça em relação ao espaço. O visual atua localizando o corpo no espaço, utilizando como referência a linha do horizonte. E o proprioceptivo informa sobre o tônus de cada músculo, dando estabilidade. Os proprioceptores mais importantes são os das panturrilhas e os cervicais, pois sustentam o corpo e a cabeça respectivamente. As informações obtidas por esses sistemas são integradas nos núcleos vestibulares do tronco encefálico e coordenadas pelo cerebelo. Geram-se reflexos oculares e espinais, os quais fazem a orientação espacial e correção da postura corporal a fim de se manter o equilíbrio estático ou dinâmico. <sup>2</sup>

Quando um dos sistemas está em desordem, as informações não são congruentes, gerando o desequilíbrio, manifestado principalmente pela tonteira. Outros sintomas são instabilidade na marcha, quedas, náuseas, vômitos, queda de pressão, perda auditiva e zumbido. <sup>2,3,4</sup>

### **Utrículo e Sáculo**

Tanto o utrículo quanto o sáculo possuem nas suas máculas o aparelho funcional do labirinto: o sistema otolítico. Ele é formado por uma membrana basal sobre a qual estão as células ciliadas sensitivas imersas numa massa gelatinosa e, nela, estão numerosos cristais de carbonato de cálcio. Estes cristais, chamados otólitos, são mais densos do que a gelatina e os dois juntos formam a membrana otolítica.

A mácula é a estrutura receptora, constituída pelas células de sustentação e

pelos cílios. Quando o corpo está ereto, a mácula do utrículo, junto com sua membrana otolítica correspondente está posicionada horizontalmente e no sáculo, verticalmente.

Em cada célula ciliada, estão dispostos um quincílio e diversos estereocílios. O primeiro se localiza em uma extremidade lateral da célula, sendo o maior deles. Os demais se encontram a partir deste em ordem decrescente de tamanho. Na macula, diferentes grupos de células ciliadas estão orientadas em direções diferentes, com seus cílios em direções opostas <sup>1,2</sup>

### **MECANISMO DE ESTIMULAÇÃO-TRANSDUÇÃO**

Os receptores otolíticos são estimulados por acelerações lineares, como a gravitacional e horizontal. Quando a cabeça está verticalizada, nenhuma força linear atua sobre os cílios da mácula do utrículo. Isto confere uma descarga espontânea de impulsos caracterizando o repouso macular. Porém, na mácula sacular, a força gravitacional desloca os otólitos e, com eles, a membrana otolítica também se desvia, causando inclinação dos estereocílios em direção aos quincílios. Isto faz com que haja alteração na permeabilidade da membrana celular com a abertura de canais que conduzem íons positivos do líquido endolinfático para dentro da célula, resultando em despolarização. Gera-se um potencial de ação cuja frequência e proporcional e intensidade do estímulo e é maior do que a de repouso.<sup>5</sup>

As células que apresentarem, porém, quincílios opostos serão hiperpolarizadas, pois os estereocílios se afastarão dos quincílios. Neste caso, a frequência de impulsos será numericamente igual a das células despolarizadas, entretanto, o estímulo é negativo. Em diferentes posições da cabeça, diferentes células serão despolarizadas ou hiper polarizadas. O sistema nervoso central capta esse conjunto de estímulos provocando movimentos reflexos para a correção do corpo a fim de se manter o equilíbrio.<sup>6</sup>

### **CANAIS SEMICIRCULARES**

As estruturas funcionais dos canais semicirculares são as ampolas, dispostas em uma das extremidades de cada canal. Nas ampolas há células de sustentação e células ciliadas que formam a crista ampular, sobre a qual está a cúpula gelatinosa. Diferentemente do que ocorre no utrículo e no sáculo, o peso específico da cúpula é igual ao da endolinfa. portanto, não se desloca com a aceleração linear. Das células ciliadas saem fibras nervosas que formam o nervo vestibular <sup>6</sup> O estímulo necessário para desencadear resposta das células sensoriais ampulares são as acelerações angulares

da cabeça.

Quando se vira a cabeça para um lado, as estruturas ósseas e membranosas são movimentadas concomitantemente. A endolinfa, porém, se desloca para o lado oposto ao movimento. Isso ocorre por causa da inércia sofrida pelo líquido no momento. Com a corrente endolinfática, a cúpula gelatinosa também é mobilizada para o lado oposto ao movimento da cabeça. Consigo, carrega os cílios das células sensoriais. Abrem-se canais de cálcio, há liberação de neurotransmissores e propagação do estímulo. No movimento horizontal para a direita, por exemplo, gera-se uma corrente endolinfática para a esquerda. No canal semicircular horizontal direito, essa corrente vai em direção à sua ampola e no lado esquerdo, em direção oposta à ampola. Na ampulípeta, os estereocílios são inclinados em direção ao quinocílio. Altera-se a permeabilidade da membrana celular e entram ions positivos na célula, despolarizando-as. Esse é o potencial gerador que determina estimulação efetiva. Já na ampulífuga, os estereocílios são afastados dos quinocílios. Há hiperpolarização e descarga elétrica menor que a de repouso. Os estímulos positivo e negativo chegam ao sistema nervoso central informando que a cabeça foi virada para a direita. Se o movimento continuar de modo uniforme, a velocidade endolinfática se equivalerá a da parte óssea. Não haverá mais estimulação. Interrompendo-se bruscamente o movimento haverá corrente ampulípeta (e estimulação positiva) para o canal esquerdo e ampulífuga (estimulação negativa) no direito. Desse modo, o sistema nervoso percebe que a cabeça virou para a esquerda. O sistema nervoso central recebendo a informação de que a cabeça virou, pode enviar reflexos a fim de manter o corpo em equilíbrio. Os canais, então, têm função preditiva de desequilíbrio, permitindo a correção postural antes mesmo que ele aconteça.<sup>6</sup>

Através dessas estruturas, ocorrem respostas reflexas quando um labirinto é estimulado, seja provocativa ou patologicamente. Esses reflexos são percebidos como nistagmos, desvios corporais e/ou sintomas neurovegetativos. De modo provocativo são as provas calóricas (água quente e fria estimulando o labirinto) ou de rotação do corpo, que podem provocar reflexo mesmo em pessoas normais. A lesão de um lado do labirinto faz com que não haja estímulo de repouso para este labirinto. Assim, o lado oposto funciona como se estivesse recebendo estímulo, pois há desequilíbrio de descarga. Daí acontecerem as respostas reflexas, gerando os sinais e sintomas da síndrome labirintica.

## **NISTAGMO**

É o principal reflexo vestibular, uma vez que é utilizado para diagnosticar síndromes vertiginosas. Pode ser fisiológico ou patológico. Quando um indivíduo normal é girado numa cadeira rotatória, por exemplo, o nistagmo surge espontaneamente e pode ser registrado por um eletrônístagmografo. Patologicamente, ele existe sem haver, aparentemente, estímulo prévio. Neste caso, o paciente apresenta nistagmo subitamente associado a sintomas vertiginosos.<sup>2</sup>

O nistagmo é composto por duas componentes, sendo uma lenta e outra rápida. Esta última é que determina a sua direção. A lenta se origina efetivamente do sistema vestibular e a rápida da formação reticular. Elas são de direções opostas<sup>5</sup>. Ao girar a cabeça para a direita, por exemplo, obtém-se uma corrente endolinfática ampulipeta no canal semicircular direito, o que faz com que os estereocílios se curvem em direção ao quinocílio, ocorrendo despolarização. Este sinal é transmitido através das vias oculomotoras vestibulares para a formação reticular. Daí, o estímulo é transmitido para os músculos oculares. No canal semicircular esquerdo, a corrente formada é ampulifuga. Os estereocílios se curvam na direção contrária ao quinocílio, causando polarização. Do mesmo modo, a informação é passada a formação reticular e dela para os músculos oculares. Assim, há aumento do tônus dos músculos reto lateral esquerdo e medial direito, enquanto há diminuição do tônus dos músculos antagonistas.<sup>6,7</sup>

### **LABIRINTOPATIAS EM MULHERES**

As tonturas vertiginosas ou não são mais comuns em mulheres em qualquer idade analisada, de crianças a idosos. A proporção é de aproximadamente 2:1. Nos idosos a frequência é maior, abrangendo 61% das mulheres e 47% dos homens. Como o labirinto é extremamente sensível mesmo a pequenas variações da homeostase, a vertigem pode ser causada por variações do ciclo hormonal feminino, incluindo as fases estrogênica e lútea do ciclo menstrual normal, uso de anticoncepcionais orais, gestação, menopausa e sua reposição hormonal. É claro que nem sempre uma mulher apresentará vertigem por estar em uma ou outra fase hormonal, devendo-se realizar exames a fim de se estabelecer o possível diagnóstico. Vale ressaltar que a disfunção hormonal ovariana é uma causa frequente ou fator agravante de labirintopatia.<sup>8,9,10</sup>

No período que precede a menstruação, ou seja, na fase lútea, ocorre uma hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Acontece, então retenção de sal e água. Isso causa vários sintomas nas mulheres (aumento de peso, cefaleia), incluindo as vertigens pré-menstruais.<sup>2</sup> Com o aumento da passagem de água para o

espaço extravascular, aumentasse o volume dos líquidos corporais. A endolinfa e a perilinfa, então, sofrem aumento de seus volumes. Como esses líquidos estão contidos em um estojo (labirinto ósseo), a pressão intralabirintica aumenta. A este quadro damos o nome de hidropisia endolinfática, que é uma das causas de vertigem.<sup>1,2</sup>

Neste caso, o acometimento é periférico. Como ocorre edema em todas as regiões do corpo, também o cérebro é afetado, havendo um edema cerebral leve que também causa vertigem, porém de acometimento central". Com os efeitos dos hormônios sexuais, temos alteração nos metabolismos de glicose e lipídeos. O labirinto, sensível mesmo a pequenas variações da homeostase, logo percebe as mudanças presentes, respondendo com sintomatologias variadas. A troca de um anovulatório para outro de diferente dosagem ou tipo de progestágeno pode curar a paciente. Em outros casos há necessidade de suspender seu uso. Como os anticoncepcionais orais simulam a fase lútea do ciclo menstrual, as alterações que acontecem durante o período pré-menstrual podem estar presentes nas mulheres que façam uso deste método contraceptivo. Deste modo, haveria sintomas da síndrome menièreforme.<sup>3</sup>

As mulheres que apresentam sintomas vertiginosos durante um ciclo hormonal normal podem relatar melhora do quadro durante a gestação. Isso acontece pelo mesmo mecanismo do uso de contraceptivos hormonais. Ou seja, há inibição da ovulação e invariabilidade das concentrações de estrógeno e progesterona ao longo do mês, levando a uma estabilidade na homeostase". Por outro lado, a gravidez é responsável por alterações endócrinas pancreáticas. Há aumento de produção de insulina e maior número de períodos de hipoglicemia. Esta afeta o metabolismo do ouvido interno, provocando, em algumas mulheres, quadros vertiginosos. Como nesta época também ocorre retenção hídrica, pode haver agravamento de quadros preexistentes, como a síndrome de Ménière.<sup>11,12</sup>

No Climatério a frequência de vertigem é muito maior do que na população de idades inferiores. Várias são as explicações para este fato. Uma delas é o aumento das doenças vasculares nesse grupo etário. O labirinto é mais sensível a estas alterações e responde com sintomas vestibulares e auditivos.

## **DIAGNÓSTICO**

Avaliação otoneurológica é a combinação de história clínica, exame físico e testes auditivos e vestibulares. Ele é a base do diagnóstico da vertigem. Os exames utilizados para se determinar a hipótese diagnóstica. Existem procedimentos



especializados, modernos e caros, no entanto, o primeiro passo deve ser a realização de uma rica anamnese. O ponto fundamental é descobrir possíveis etiologias e descartar outras. A princípio, obtém-se a história atual, visando correlacionar sintomas associados à vertigem, podendo ou não ser de origem otológica. Portanto, o paciente deve ser investigado a respeito de patologias sistêmicas como diabetes, hipertensão, doença da tireóide ou qualquer outra. Também se avalia cefaleias, transtornos oculares, e os antecedentes pessoais como intoxicações e traumas.<sup>11,13</sup>

O exame físico inicia com a aferição da pressão arterial. Depois realiza-se otoscopia e a rinoscopia, afastando-se causas inflamatórias que comprometam o funcionamento normal da tuba auditiva. Passa-se, então, à otoscopia a fim de serem excluídas patologias de ouvido externa e média com consequência labiríntica. Estando o exame físico inicial normal, passa-se à pesquisa do equilíbrio. Estas consistem estático e dinâmico<sup>14,15</sup>. Para uma completa investigação, realiza-se a videonistagmografia computadorizada para estudar a movimentação ocular dos nistagmos.

## **TRATAMENTO**

Visto a grande suscetibilidade labiríntica a quaisquer modificações da homeostase, torna-se clara a necessidade de se obter a etiologia para seguir o tratamento da labirintopatia. O exame otoneurológico tem valor indispensável para os corretos diagnóstico e determinação da terapia a ser empregada<sup>5</sup> existe um leque de opções terapêuticas, porém devem ser empregadas adequadamente a fim de surtir o efeito desejado. Na fase aguda, a paciente pode estar acamada por extrema incapacidade gerada pela doença. Neste momento, o melhor a fazer é administrar medicamentos sintomáticos como antieméticos e ansiolíticos. Na vertigem crônica às vezes se faz necessária a administração de antivertiginosos. A sua prescrição, no entanto, deve ser muito criteriosa.

O mais importante no tratamento de um paciente com vertigem é a múltipla abordagem terapêutica que associa remoção da causa, uso de drogas antivertiginosas, exercícios personalizados de reabilitação vestibular, orientação nutricional e correção de eventuais vícios. Os exercícios personalizados de reabilitação vestibular permitem a recalibração cerebral do relacionamento entre as informações visuais, proprioceptivas e vestibulares<sup>14,15</sup>. Eles podem ser usados para a fase aguda ou crônica, nas patologias centrais ou periféricas.

Quando a queixa vestibular está relacionada ao uso de anticoncepcional oral,

basta retirá-lo para obter melhora, assim acontecendo também com a terapia de reposição hormonal.

No climatério são extremamente importantes a recomendação dietética e os exercícios vestibulares. Estes devem ser bastante estimulados pelo médico a fim de que a paciente os faça pelo menos três vezes ao dia. Uma vez que a terapia de reposição hormonal melhora o equilíbrio, a paciente, de modo geral, sentir-se-á melhor com a estrogenerioterapia, não sendo necessário retirá-la. Em caso de surdez súbita associada ao uso de estrógenos sua suspensão deve ser feita, obtendo-se a cura <sup>15</sup>. Sempre que houver necessidade de tratar uma mulher com medicamentos, é importante analisá-la individualmente. O uso de anti-histamínicos, cinarizina e flunarizina, causam “sonolência, depressão, aumento de peso, alterações menstruais e, o prolongado, podem ocasionar alterações do sistema extrapiramidal. Esses efeitos colaterais podem não ser suportados pela paciente. A escolha da droga deve levar em consideração o dano psicológico que provocaria, por exemplo, o aumento de peso. Vale lembrar que a realidade virtual também vem sendo utilizada para tratar casos de labirintite.

## CONCLUSÃO

O labirinto é extremamente sensível a modificações da homeostase. Nas alterações hormonais que ocorrem ciclicamente nas mulheres, repetidamente acontecem modificações capazes de sensibilizar o aparelho vestibular. Como resultado, surgem os sintomas vertiginosos e auditivos.

Os sintomas associados à síndrome pré-menstrual são decorrentes da retenção hídrica por hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Seu tratamento é satisfatório, podendo ser administrados diuréticos concomitantemente à múltipla abordagem terapêutica.

Quando em uso de anticoncepcionais hormonais, as pacientes com vertigem podem relatar melhora do quadro clínico, uma vez que as alterações hormonais não são mais evidentes. Porém, em alguns casos, ocorre retenção hídrica semelhante ao período pré-menstrual. Pode-se tentar o uso de vitamina B6 no combate à vertigem ou a troca do método contraceptivo. Durante a gestação, a mulher pode sentir melhora ou piora dos sintomas vertiginosos. A piora é devido às alterações osmóticas da fase. O quadro tem fim com a resolução da gravidez, podendo-se administrar paliativos durante as crises. As pacientes do climatério devem ser muito bem avaliadas. As causas para sua vertigem podem ser diversas e até mesmo associadas. A necessidade de suspender a terapia de

reposição hormonal deve ser muito bem pensada, analisando-se a relação custo-benefício.

Em todas essas situações, os exercícios de reabilitação labirintos são instituídos. O médico possui papel fundamental no estímulo da paciente a realizá-los. Com o passar do tempo, a própria paciente sentirá necessidade de repeti-los, visto a grande melhora conquistada. Labirintopatia tem cura. Para obtê-la basta que se estabeleça a correta etiologia realize o tratamento individualizado adequado. Deste modo, o bem-estar físico, psíquico e social da paciente estará garantido.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrews JC, Ator GA, Honrubia V. The exacerbation of symptoms in Menière's disease during the premenstrual period. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. Jan 1992 [cited 2021 May 18];118(1):74–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/620333>.
2. Koenen, L.; Andaloro, C. Meniere Disease Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet] Jan 2021 [cited 2021 May 18];92(1):38–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536955/>.
3. Ishii C, Nishino LK, Campos CAH de. Vestibular characterization in the menstrual cycle. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Jun 3]; 75(3):375–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415306558?via%3Dihub>.
4. Morganti LOG, Salmito MC, Duarte JA, Bezerra KC, Simões JC, Ganança FF. Vestibular migraine: clinical and epidemiological aspects. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016 Jul [cited 2021 Jun 24];82(4):397–402. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/D95bBtKDTHgQ57kK8JbG8dH/?lang=en>.
5. Pires, A. et al. A Interferência Hormonal no Sistema Vestibular de Mulheres. *Rev Bras Otorrinolaringol* [Internet]. 2008 Jan/Fev. [cited 2021 Jun 24]; 74(1) Available from: <http://oldfiles.bjorl.org/39cbo/DA.asp?f=5145>.
6. Boaglio M, et al. Doença de Meniérè e Vertigem Postural. *Rev Bras Otorrinolaringol* [Internet]. 2003 Jan [Cited 2021 Jun 13]; 69(1):69-72. Available from: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/s4RzS79VFf763RcNMXhsCp/?format=pdf>.
7. Domínguez P, Manrique-Huarte R, Suárez-Vega V, López-Laguna N, Guajardo C, Pérez-Fernández N. Endolymphatic Hydrops in Fluctuating Hearing Loss and Recurrent Vertigo. *Front Surg* [Internet]. 2021 May [cited 2021 Aug 6]; 8:673847. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8202684/>.
8. Barral AB. Efeito da Terapia Hormonal Sobre o Equilíbrio Postural em Mulheres na Pós-Menopausa [Dissertação (mestrado)]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2011. [Cited 2021 Jun 25] Available from: <http://hdl.handle.net/11449/99220>.
9. Pender DJ. Membrane Stress in the Human Labyrinth and Meniere Disease: A Model Analysis. *Int Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2021

- June 26];19(4):336–42. Available from: <https://www.scielo.br/j/iao/a/rCYttKn6gMf6TNBkt7Gk4Rd/?lang=en>.
10. Aguiar RN, et al. Qualidade de vida e vestibulopatias: uma revisão da literatura. *Aletheia*. 2019 Mar [Cited 2021 Jun 26]. 20;52(1):22-29. Available from: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-03942019000100013](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-03942019000100013).
11. Corazzi V, Ciorba A, Skarżyński PH, Skarżyńska MB, Bianchini C, Stomeo F, et al. Gender differences in audio-vestibular disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Jun 28]; 34:2058738420929174. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2058738420929174>.
12. Domínguez P, Manrique-Huarte R, Suárez-Vega V, López-Laguna N, Guajardo C, Pérez-Fernández N. Endolymphatic Hydrops in Fluctuating Hearing Loss and Recurrent Vertigo. *Front Surg* [Internet]. 2021 May 31 [cited 2021 Jun 28]; 8:673847. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8202684/>.
13. Hsu S-Y, Fang T-Y, Yeh S-C, Su M-C, Wang P-C, Wang VY. Three-dimensional, virtual reality vestibular rehabilitation for chronic imbalance problem caused by Ménière's disease: a pilot study. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2017 Aug [cited 2021 23];39(16):1601–6 Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09638288.2016.1203027?journalCode=idre20>.
14. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung W-H, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res* [Internet]. 2015 Jan [cited 2021 Jul 2];25(1):1–7. Available from: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-vestibular-research/ves00549>.
15. Bertol E, Rodriguez CA. Da tontura à vertigem: uma proposta para o manejo do paciente vertiginoso na atenção primária. *Rev APS*. 2008 Jan 03;11(1):62-73. [Cited 2021 Jun 7]. Available From: <https://www.ufjf.br/nates/files/2009/12/062-073.pdf>